



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

MÉRCIA LIMA DE CARVALHO LEMOS

FERRO QUELATO E SULFATO FERROSO NO
TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA
EM CRIANÇAS

FORTALEZA - CEARÁ
2007

MÉRCIA LIMA DE CARVALHO LEMOS

FERRO QUELATO E SULFATO FERROSO NO TRATAMENTO DA
ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins

FORTALEZA - CEARÁ
2007

Mércia Lima de Carvalho Lemos

FERRO QUELATO E SULFATO FERROSO NO TRATAMENTO
DA ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Profissional em Saúde da
Criança e do Adolescente da Universidade
Estadual do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre.

Defesa em: 24/09/2007

Conceito obtido: Satisfatório

Nota obtida: 10,0

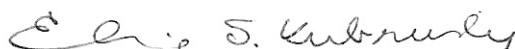
Banca Examinadora



Prof.^a Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins (Orientadora)
Hospital Infantil Albert Sabin



Prof.^a Dr.^a Selma Lessa de Castro
Hospital Infantil Albert Sabin



Prof.^a Dr.^a Elsie Sobreira Kubrusly
Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu a coragem para seguir em frente o meu caminho.

À Prof^a. Dr^a. Maria Ceci do Vale Martins, pelo grande incentivo, amizade e respeito como exemplo de profissional dedicada ao fortalecimento da pesquisa em nosso meio. Pela sua valiosa colaboração e apoio como minha orientadora em todos os momentos deste trabalho.

Ao Prof. Ms. Edmundo José Morais Rocha pelo apoio estatístico e grande contribuição desde o início dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima, com grande estima pela incansável elaboração estatística deste trabalho.

Ao Prof. Said, farmacêutico e professor do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, pela elaboração e envasamento dos medicamentos.

À Direção do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), especialmente às Dr.as Joana Angélica Paiva Maciel e Marfisa de Melo Portela pelo apoio dedicado ao nosso curso de mestrado, ao disponibilizar o laboratório e seus funcionários na execução dos exames, sem os quais não seria possível a realização dessa pesquisa, demonstrando verdadeiro interesse não só pela assistência, mas também em prol da ciência, tornando o hospital infantil uma extensão da universidade;

Aos profissionais do laboratório do HIAS, Dr.^a Vânia Feijó e em especial à Dra Maria de Jesus (Majé) Lima do Nascimento e a Dr.^a Jucelina Sombra pelas realizações dos testes hematológicos, bem como suas auxiliares Neila e Cristina, sem os quais não teria sido possível realizar essa pesquisa; e também aos grandes colaboradores Júlio, Márcia e Mariazinha, na realização dos exames bioquímicos e parasitológicos;

Ao professor e ilustre amigo Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite, pelos conselhos recebidos e apoio no momento de qualificação dessa pesquisa.

Ao apoio recebido das colegas pediatras do bloco D do HIAS, representadas pela Dr.^a Maria da Conceição Alves Jucá, e em especial pela colaboração recebida da Dr.^a Maria Helena Lopes Cavalcante e também da Dr.^a Danielli Carvalho da Costa, médica da onco-hematologia do bloco C.

Aos colegas e funcionários do Posto de Saúde Edmar Fujita, Selma, Elenir, Airton, Edson, Michele e a Dr.^a Teresa, enfermeira da equipe, companheira nas buscas residenciais às crianças faltosas, e especialmente a Dr.^a Geila Andrade, pelo forte apoio e incentivo nos últimos instantes e a todos que me ajudaram de alguma forma na coleta do material dessa pesquisa.

Aos pequenos pacientes e seus familiares que permitiram que esta pesquisa se realizasse.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de pesquisa ao meu marido Ney e aos meus filhos: Camilla, Carlos Henrique (Caíque) e Caio Augusto pela paciência com que me agüentaram nesta árdua caminhada, que lhe sirvam de exemplo de persistência.

À minha família, minha mãe Maria do Carmo e à minha irmã Mirna, pela ajuda e incentivo, mesmo à distância.

*Uma coisa eu aprendi nessa longa vida:
toda nossa ciência, comparada com a
realidade, é primitiva e infantil - ainda
assim é a coisa mais preciosa que nós temos.*

Albert Einstein

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia e tolerabilidade do sulfato ferroso e do ferro biglicinado no tratamento da anemia ferropriva em crianças de 6 a 36 meses de idade, residentes em comunidade de baixa renda no município de Fortaleza-CE.

Metodologia: Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado, em 79 crianças com anemia ferropriva atendidas em uma Unidade Básica de Saúde, no período de abril de 2006 a maio de 2007. O diagnóstico de anemia foi obtido pelos níveis de hemoglobina (<11g/dl), hematócrito (<33%) e ferritina sérica (<12µg/l) obtidos por punção venosa periférica, após concordância do responsável legal. Foram excluídas as crianças com desnutrição moderada/grave pelo índice P/I (z escore). As crianças foram divididas em dois grupos para tratamento com sulfato ferroso (grupo 1) e ferro quelato (grupo2), na concentração de 50mg/ml de ferro elementar, na dose de 5mg/Kg/dia, via oral, durante 28 dias, em dose única diária. As crianças foram reavaliadas clínica e antropometricamente no 14º e 28º dia para verificação de efeitos adversos, e ao final do estudo foram submetidas a exames laboratoriais.

Resultados: Das 79 crianças que preencheram os critérios de inclusão, 16 (20,2%) não concluíram o estudo, permanecendo 63, sendo 31 do grupo 1 e 32 do grupo 2. Quanto ao sexo, 34 (54%) eram do masculino e 29 (46%) do feminino, com 17 (27%) apresentando desnutrição leve. As características maternas e sócio-econômicas foram similares nos dois grupos. À admissão, as variáveis referentes às crianças e as sócio-econômicas foram similares em ambos os grupos. A resposta terapêutica foi positiva nos dois grupos, porém, as medianas do incremento de hemoglobina e ferritina foram mais elevadas no grupo1, mas sem significância estatística.

Conclusão: Não foi observada diferença na resposta terapêutica entre os grupos, e o tempo de tratamento, 28 dias, não demonstrou ser suficiente, visto que apenas 33 crianças (36,5%) normalizaram os níveis de hemoglobina.

Palavras Chave: Anemia ferropriva, Sulfato Ferroso, Agentes Quelantes de Ferro, Saúde da Criança,

ABSTRACT

Aim: To compare the effectiveness and tolerance of the ferrous sulfate and bis-glycinate iron in the treatment of the iron deficiency anemia among 6 to 36 month-old children, from a low-income community in the municipality of Fortaleza – CE.

Methodology: Randomized, double blind, controlled clinical experiment including 79 children with iron deficiency anemia, who were attended in a Basic Health Unit from April/2006 to May/2007. The anemia diagnosis was obtained through the hemoglobin levels ($< 11\text{g/dl}$), hematócrito ($< 33\%$) and serum ferritin ($< 12\mu\text{g/l}$) obtained via peripheral venous puncture, upon the agreement of the legal tutor. The children with moderate/serious malnutrition according to the P/I index (z score) were excluded. The children were split into two groups for treatment with ferrous sulfate (Group 1) and ferrochel iron (Group 2), in the 50mg/ml concentration of elementary iron, in the 5mg/Kg/day oral dose for 28 days once a day. The children were clinically and anthropometrically reevaluated on the 14th and 28th days to check adverse effects, and they were submitted to laboratorial exams at the end of the study.

Results: Out of the 79 children who met the inclusion criteria, 16 (20.2%) did not finish the study, remaining 63, being 31 from Group 1, and 32 from Group 2. As for sex, 34 (54%) were males, and 29 (46%) females, and 17 (27%) presented light malnutrition. The maternal and socioeconomic characteristics were similar in both groups. At admission, the variables related to the children and the socioeconomic level, were similar in both groups. The therapeutic answer was positive in the two groups, however, the medians of the hemoglobin and ferritin increase were higher in Group 1, but without statistical meaning.

Conclusion: A difference in the therapeutic answer was not observed between the groups, and the 28-day treatment was not enough, because only 33 children (36.5%) normalized the hemoglobin levels.

Key Words: Anemia, Iron-Deficiency, Ferrous Sulfate, Iron Chelating Agents, Child Health.

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	- Organização Mundial de Saúde
WHO	- World Health Organization
MS	- Ministério da Saúde
HIAS	- Hospital Infantil Albert Sabin
SBP	- Sociedade Brasileira de Pediatria
Fe	- Ferro elementar
RDA	- Recommended Dietary Allowance
HT	- Hematócrito
Hb	- Hemoglobina
RDW	- Red Cell Distribution Width
VCM	- Volume Corpuscular Médio
DP	- Desvio Padrão
GE	- Grupo Etário
Pa	- Prevalência
INACG	- International Nutritional Anemia Consultive Group
EDTA	- Etilenodiaminotetracetato
UNICEF	- United Nations Children's Fund
IMIP	- Instituto Materno-Infantil de Pernambuco
PE	- Pernambuco
CE	- Ceará
PI	- PiauÍ
PA	- Pará
SP	- São Paulo
RS	- Rio Grande do Sul
AL	- Alagoas

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE QUADROS

1	Prevalência de anemia ferropriva no Brasil. Dados mais recentes	18
2	Valores referentes para diagnóstico de anemia, segundo a WHO (2001)....	25
3	Fluxograma do desenho do ensaio clínico.....	62

LISTA DE FIGURAS

1	Lâmina de esfregaço de sangue periférico. Fonte: Imagem cedida pela Dra Patty Saldanha, do laboratório de Onco-hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin.....	27
---	---	----

LISTA DE GRÁFICOS

1	Dosagem de Hemoglobina de uma amostra de crianças com anemia, antes e depois de serem tratadas com Sulfato Ferroso ou Ferro Quelato	58
2	Dosagem de ferritina de amostra de crianças portadoras de anemia, antes e depois de serem tratadas com Sulfato Ferroso ou Ferro Quelato.....	59

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição por faixa etária numa amostra de 280 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, no período de abril de 2006 a maio de 2007.....	48
2	Distribuição de hemoglobina e ferritina numa amostra de 280 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, no período de abril de 2006 a maio de 2007.....	48
3	Distribuição sexo, idade e estado nutricional (P/I) numa amostra de 79 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, no período de abril de 2006 a maio de 2007.....	49
4	Distribuição de variáveis categóricas entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	50
5	Distribuição de variáveis contínuas entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	50
6	Distribuição de variáveis categóricas entre mães de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	51
7	Distribuição de variáveis sócio econômicas, de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	52
8	Distribuição, antes do tratamento, de variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	53
9	Associação da dosagem de hemoglobina, antes do tratamento, com potenciais confundidores, num ensaio clínico randomizado, duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	54
10	Distribuição, depois do tratamento, do peso e das variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	55
11	Distribuição, antes e depois do tratamento, do peso e das variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado, duplo cego, tratadas com sulfato ferroso (Grupo 1).....	56
12	Distribuição, antes e depois do tratamento, do peso e das variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado, duplo cego, tratadas com ferro quelato (Grupo 2).....	57
13	Distribuição do incremento de hemoglobina e ferritina de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado, duplo cego. para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	58
14	Ocorrência de efeitos adversos, após 14 dias de tratamento, entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	60
15	Ocorrência de efeitos adversos, após 28 dias de tratamento, entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.....	61

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	9
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Anemia ferropriva: situação na criança brasileira.....	15
1.2 Anemia nutricional ferropriva: fatores de risco	18
1.2.1 Fatores biológicos.....	18
1.2.2 Dieta e biodisponibilidade do ferro nos alimentos.....	20
1.2.3 Deficiência de ferro e parasitoses.....	23
1.3 Diagnóstico clínico e laboratorial	23
1.4 Tratamento da anemia.....	27
1.4.1 Fortificação de alimentos.....	29
1.5 Tratamento medicamentoso	31
1.5.1 Tolerabilidade dos compostos de ferro.....	31
1.5.1.1 Sulfato ferroso	31
1.5.1.2 Ferro bisglicinato quelato	32
1.6 Ensaios clínicos.....	33
2 JUSTIFICATIVA.....	36
3. OBJETIVOS	39
3.1 Geral.....	39
3.2 Específicos.....	39
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	41
4.1 Local da pesquisa.....	41
4.2 Tamanho da amostra.....	41
4.3 Critérios de inclusão.....	41
4.4 Critérios de exclusão.....	42
4.5 Classificação nutricional.....	42
4.6 Avaliação laboratorial.....	43
4.7 Instrumento de coleta de dados.....	43
4.8 Desenho do estudo.....	44
4.8.1 Fase inicial.....	44
4.8.2 Fase de intervenção.....	44
4.8.3 Fase de reavaliação	44
4.9 Critérios de saída do estudo.....	45
4.10 Análise estatística.....	45
4.11 Aspectos éticos.....	46
5 RESULTADOS	48
5.1 Características maternas e socioeconômicas da amostra	51
5.2 Avaliação hematológica à admissão	52
5.3 Níveis de hemoglobina antes do tratamento e possíveis confundidores	53
5.4 Ganho ponderal	54
5.5 Resposta terapêutica	54
5.6 Efeitos adversos	59

6 DISCUSSÃO.....	64
6.1 Eficácia do tratamento	67
7 CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
APÊNDICE B – FORMULÁRIO A	86
APÊNDICE C – FORMULÁRIO B	87
APÊNDICE D – FORMULÁRIO C	88
APÊNDICE E – RECEITUÁRIO	89
APÊNDICE F – SOLICITAÇÃO DE PERMISSÃO PARA REALIZAÇÃO DO TRABALHO	90
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	92

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A anemia ferropriva persiste como a deficiência nutricional mais comum, principalmente nos lactentes e crianças menores de 5 anos de idade, atingindo no mundo cerca de 2 bilhões de pessoas, representando aproximadamente 30% da população mundial, das quais 1,2 bilhões estão situadas nos países em desenvolvimento. Vem sendo considerada como um problema de saúde ainda não resolvido pelas autoridades de saúde pública, principalmente pelos efeitos deletérios no crescimento e desenvolvimento das crianças (PINEDA; ASHMEAD, 2001; WHO, 2004).

De todos os continentes, o sudeste da Ásia e a África lideram a maior parte das populações mais atingidas, apresentando ainda elevada mortalidade infantil devido às deficiências nutricionais e em especial a anemia (WHO, 2001).

Nas Américas (Norte, Sul e Central), dados de Freire/OPAS/WHO (1997), indicam que aproximadamente 94 milhões de pessoas sofrem de deficiência de ferro e/ou anemia ferropriva, sendo o Peru, detentor de maior prevalência. Dessa população vulnerável ao problema, as gestantes e os lactentes têm elevada prevalência. Não existem ainda dados conclusivos nesses países, nem no Brasil, em relação à anemia ferropriva em gestantes (SOUZA, 2003).

A deficiência de ferro ocupa atualmente o nono lugar entre os vinte e seis fatores de risco causadores de doenças que são globalmente mais estudadas, como por exemplo, sarampo, diarreia e infecções respiratórias baixas. São atribuídas a essas doenças cerca de 841.000 mortes, além de mais de 30 milhões de incapacidades geradas em conjunto com outras deficiências de nutrientes como o zinco. O maior impacto é principalmente entre as menores faixas etárias, em estudos de mortalidade ajustados para os anos perdidos (SAZAWAI *et al.*, 2007).

A deficiência de ferro pode ser definida quando não é mais possível haver mobilização de ferro dos seus estoques, e nem se observa sinais de suplementação

de ferro aos tecidos e aos eritrócitos. O estágio mais adiantado dessa depleção é a anemia, representada pela diminuição dos níveis séricos de hemoglobina. Do ponto de vista epidemiológico, a anemia pode existir em uma população normal até 2,5%, tornando-se problema de saúde pública quando ultrapassa a prevalência de 5% e grave quando ultrapassar os 40%. Exceção é feita às gestantes, pois em muitos países industrializados, a prevalência de anemia pode chegar em torno dos 20%, sem ser considerada anormal (WHO, 2001).

Analisando os conceitos utilizados pela WHO (2001) sobre o estado nutricional de ferro, a anemia pode ser considerada como um prolongamento de uma deficiência de ferro, dependendo do balanço negativo dos estoques desse elemento no organismo e do tempo em que os estoques de ferro na forma de hemossiderina e ferritina (formas de armazenamento do ferro medular e tecidual) vão progressivamente diminuindo. Quando não há uma suplementação dietética de ferro adequada para o transporte, que é realizado pela transferrina, resulta então, na diminuição da saturação desta, levando ao aumento dos receptores de transferrina na circulação e na superfície das células do enterócito, na proporção de suas necessidades.

1.1 Anemia ferropriva: situação na criança brasileira

No Brasil, país de grande extensão e muitos contrastes, a situação de prevalência e a magnitude da anemia ferropriva, não diferem de outros países em desenvolvimento. Dados da divisão nacional de epidemiologia mostram que a anemia contribui com 1,3% do total de mortes em crianças; 50% do total do número de mortes em menores de 5 anos e em mulheres gestantes estão associadas à anemia por deficiência de ferro (GIORGINI *et al.*, 2001).

Apesar de ainda não termos uma média nacional atualizada que represente esse problema, existem no Brasil áreas geográficas consideradas mais atingidas, como exemplo, o Nordeste, onde o percentual no estado de Pernambuco foi de 40,9% de crianças entre 6 e 59 meses de idade, com 51,4% na zona rural (OSÓRIO, LIRA, BATISTA-FILHO, 2001). Em Maceió, Santos *et al.* (2002) constatou uma prevalência de quase 10% de escolares anêmicos na rede pública, enquanto

Ferreira *et al.* (2002), avaliando grau de nutrição em grupos de populações marginalizadas, encontrou 96,4% de anemia em 137 crianças de 6 a 60 meses. Em Sergipe, Tsuyuoka *et al.* (1999) estudando 360 escolares e adolescentes, encontraram quase 27% de anêmicos. Na Paraíba, Oliveira *et al.* (2002) analisando relatos dos anos 81/82, constataram um aumento de 19,3% para 36,4% de pré-escolares anêmicos, em 2002. No Ceará, estudo em 75 lactentes menores de um ano, vinculados a uma instituição que atende crianças carentes (Fundo Cristão para Infância) em dois bairros da periferia de Fortaleza, a prevalência de anemia ficou em torno de 60%, mas sem menção quanto ao estoque de ferro (SOARES *et al.*, 2000).

Mais recentemente, em Belém-PA, Neves, Silva e Morais (2005) avaliando 365 lactentes entre 6 a 24 meses de idade, examinados em um serviço de vacinação, encontrou 70,4% de deficientes em ferro, utilizando a concentração de hemoglobina e a ferritina séricas como marcadores laboratoriais, e destes, 55,1% apresentavam anemia.

Em São Paulo, a despeito da melhor situação econômica, Queiroz e Torres (2000), em pesquisa realizada com 2.992 crianças das 160 Unidades Básicas de Saúde (UBS), encontraram 59% de crianças entre 6 e 23 meses com hemoglobina inferior a 11,0g/dl. Monteiro, Szarfarc e Mondini (2000) em estudo na população infantil menor de cinco anos, verificaram que a prevalência de anemia nas décadas de 84/85 era de 35,6%, passando a 46,9% em 95/96, com aumento tanto na população pobre como nas de melhor poder aquisitivo, mesmo com uma melhoria dos indicadores sócio-econômicos estudados em ambas as classes.

No Rio de Janeiro, Lacerda e Cunha (2001) atendendo 288 crianças de 12 a 18 meses, no ambulatório de puericultura que assiste a 28 bairros e favelas, encontraram prevalência de anemia em 50%, com 13% considerada grave, porém não foram detectados desvios no estado nutricional. Em um outro estudo transversal, em 1999, até então pioneiro na cidade do Rio de Janeiro, Engstrom *et al.* (2001) detectaram em 2903 escolares da rede pública do ensino fundamental, uma prevalência de 13,3% de anêmicos, sem diferença expressiva entre os sexos.

Na região Centro-Oeste do país, Brunken, Guimarães e Fisberg (2002) em uma pesquisa para avaliar o grau de nutrição em 186 crianças com menos de 36

meses de idade, freqüentadoras de creches públicas de Cuiabá, encontraram 63% de crianças anêmicas, com 22,5% de anemia grave. Houve uma associação significativa com déficit ponderal e estatural e tempo de ingresso na creche, demonstrando uma provável relação entre carência de ferro, déficit de crescimento e desmame precoce. Em Mato Grosso do Sul, Moraes, Alves e Fagundes-Neto (2005) avaliando estado nutricional de crianças indígenas, comparando os anos de 1995 e 2002, encontraram prevalência de anemia de 86,1% na faixa dos 6 a 24 meses de idade; 50,8% entre 24 e 60 meses e 40,7% na faixa dos 60 a 120 meses; confirmando que a anemia ferropriva continua sendo um problema de saúde pública, afetando inclusive a população de indígenas em nosso território.

Na região Sul do país, em Criciúma (SC), em uma pesquisa de base populacional de área urbana, com 476 crianças menores de três anos, observou-se uma prevalência de anemia de 54%, dentro dos critérios da OMS, principalmente nos menores de 18 meses (NEUMAN *et al.*, 2000). Em outro estudo realizado com 557 crianças de 0 a 36 meses de idade, que freqüentavam escolas municipais de Porto Alegre, foi verificado 47,8% de prevalência global de anemia, com freqüência maior para a faixa dos 12 aos 23 meses (SILVA, GIUGLIANI; AERTS, 2001).

Batista Filho e Rissin (2003), avaliando as regiões brasileiras, em pesquisa que analisou as décadas de 70, 80 e 90, a respeito da transição nutricional no Brasil, observaram declínio da desnutrição e aumento da obesidade; com uma tendência persistente da anemia, com características de epidemia, tendo freqüência modal entre 40 a 50% em menores de cinco anos, e 30 a 40% em gestantes, afetando em proporções semelhantes em todas as macrorregiões.

QUADRO 1 – Prevalência de anemia ferropriva no Brasil. Dados mais recentes

Fonte	Local	Nº (amostra)	Grupo Etário	Prevalência (Pa)
Monteiro e Mondini (2000)	São Paulo	1.016 (84/85) 1.280 (95/96)	< 5 anos	84/85 –35,6% 95/96-46,9%
Neuman <i>et al.</i> (2000)	Criciúma /SC	476 (domiciliar)	< 3 anos	54%
Osório, Lira e Batista-Filho (2001)	Pernambuco	777 (urbana e rural)	6 a 59 meses	40,9% global 51,4% interior
Santos <i>et al.</i> (2002)	Maceió	426 alunos	6 a 10 anos	9,9%
Assis <i>et al.</i> (2004)	Salvador/BA	553 (UBS)	< 12 meses	62,8%
Morais, Alves e Fagundes Neto (2005)	Indígenas/MS	244 índios	< 10 anos	86,1% (6-24meses)
Neves, Silva e Morais (2005)	Pará, Belém	365 (UBS)	< 24 meses	55,1%
Orellana <i>et al.</i> (2006)	Amazonas	268 indígenas	< 10 anos	80,6%
Silva, Priore e Franceschini (2007)	Viçosa, MG	205 (UBS)	6 a 12 meses	57,6%

1.2 Anemia nutricional ferropriva: fatores de risco**1.2.1 Fatores biológicos**

A necessidade normal diária de ferro varia de acordo com a faixa etária e sexo, estando relacionada às diversas fases da vida, podendo sofrer alterações no período gestacional ou na lactância. Nos períodos de crescimento, principalmente intra-uterino, a necessidade de ferro passa a ter relação direta com o aumento de peso do concepto, sendo em torno de 75 mg de ferro por quilo de peso nos recém-nascidos de termo com valor inferior nos prematuros, daí porque estes apresentam maior tendência à anemia ferropriva mais precoce (ASSAO *et al.*, 2004).

Durante a gestação, a prevalência da anemia para a gestante é bastante variável, não se conhecendo ainda os dados reais na literatura, mas a OMS estima que próximo da metade das gestantes no mundo, incluindo países desenvolvidos, tenham essa deficiência (WHO, 2001). Os sinais clínicos são pouco percebidos, e

confundidos pelas gestantes como sendo alterações fisiológicas próprias da gestação (SOUZA; BATISTA FILHO, 2003); necessitando de uma reposição mais rápida como mecanismo de suplementação a uma dieta pobre no pré-natal, principalmente no último trimestre (OLIVEIRA, 1988). Essa reposição nutricional em ferro visa, sobretudo, a garantia de uma melhor oxigenação materna, evitando a hipóxia tecidual e o estresse cardio-vascular no trabalho de parto. A deficiência de ferro está também associada ao risco de parto prematuro, retardo de crescimento intra-uterino, resultando em baixas reservas de ferro também ao concepto. A anemia ferropriva na gestante eleva o risco de morbimortalidade para o binômio mãe-filho (TORRES *et al.*, 1994; SZARFARC, STEFANINI; LERNER, 1995; SOUZA, 2002).

Em estudos com cálculo de risco, envolvendo o binômio mãe-filho, Beard, Dawson e Piñero (2002) observaram que existe uma acentuada associação entre anemia materna por deficiência de ferro, baixo peso ao nascer (RR entre 1,55 a 5,05) e prematuridade (RR entre 1,43 a 4,01). Estudando a correlação positiva entre os níveis de ferritina materna, ferritina do cordão umbilical e morbimortalidade do lactente com mais de dois meses de idade, principalmente com nível de hemoglobina materna inferior a 5,0g/dl, observou conseqüências desastrosas no atraso do crescimento e desenvolvimento neonatais, devido a hipóxia pela queda na passagem inadequada da hemoglobina e ferro da placenta para o feto; repercutindo também no estado nutricional e imunidade desses lactentes futuros.

Atraso no rendimento escolar e atraso no desenvolvimento psicomotor, foram observados por Lozoff, Brittenham e Wolf (1987) quando a deficiência de ferro ocorre nos primeiros dois anos de vida, com efeitos que podem persistir após vários meses pós-tratamento com ferro (LOZOFF *et al.*, 2000).

Nos primeiros dois anos de vida as necessidades são elevadas, chegando a ser quatro vezes superior às de uma mulher adulta em relação ao peso corporal. Neste período, a dose de sais de ferro oral poderia ser cerca de 10 vezes maior, devido à fraca absorção dos mesmos (ASSAO *et al.*, 2004). Esse fato foi comprovado em duas pesquisas realizadas, em Belém e São Paulo, com 365 lactentes e com 173 crianças de creches respectivamente, com idades entre 12 a 72 meses. Em ambos os estudos, observou-se que a idade teve elevada significância

estatística ($p < 0,05$), na análise dos indicadores de ferropenia nutricional, com correlação inversa entre a idade e os níveis de receptores para transferrina (ALMEIDA *et al.*, 2004; NEVES, SILVA; MORAIS, 2005).

Nos lactentes, a principal causa dessa deficiência resulta de uma inadequada ingestão de ferro, associada a uma perda gradativa dos seus estoques até próximo dos quatro meses de idade, gerado pelo consumo elevado do ferro devido ao aumento da massa corporal circulante. Essa situação pode ser agravada quando o lactente não recebe leite materno, cujo teor de ferro apesar de não ser muito elevado, tem maior biodisponibilidade. O problema agrava-se com a diminuição dos níveis de hemoglobina, nos primeiros 6 a 12 meses de idade, quando os erros alimentares passam a prevalecer, em particular quando o leite materno é substituído ou complementado precocemente por leite de vaca, chá, farináceos, repercutindo em redução da biodisponibilidade do leite materno em até 80% (GIUGLIANI; VICTORA, 2000; QUEIROZ; TORRES, 2000; OSÓRIO, 2002; ASSIS *et al.*, 2004).

1.2.2 Dieta e biodisponibilidade do ferro nos alimentos

O tipo de ferro presente na dieta é um fator importante a ser considerado na questão da biodisponibilidade. Os alimentos que contém o ferro heme, ou seja, aquele ligado a mioglobina das carnes e vísceras, é mais rapidamente absorvido no lúmen intestinal, por não depender supostamente de nenhuma ligação protéica, sendo solúvel inclusive em meio alcalino. Em modelos de estudo com ratos, observou-se, na década passada, que existem na superfície do enterócito transportadores específicos para o heme que se ligam ao seu receptor, sendo o heme internalizado na membrana do enterócito após separar-se do ferro pela enzima hemeoxigenase (CALADO; ALBERTO; FALCÃO, 2001; TOURET *et al.*, 2004). Nos últimos anos, Shayeghi *et al.* (2005), relataram a descoberta em humanos de proteínas carreadoras de heme (HCP1), um transportador que liga o heme às células. Existem evidências sugestivas de que o heme entre intacto na célula após ligação no topo da borda em escova do enterócito, liberando o ferro para ser aproveitado, e deixando o heme livre para ser exportado pelas proteínas

recentemente identificadas como Bcrp ou FLVCR. Se isso não ocorre, o aparecimento subsequente do heme no plasma é desconhecido. A absorção de ferro heme é provavelmente desnecessária para a sobrevivência, devido à absorção do ferro não heme poder se ajustar em uma gama de níveis fisiológicos (BEARD, DAWSON e PIÑERO, 1996).

Os alimentos ricos em ferro não-heme, como os vegetais (brócolis, beterraba, abóbora menina, feijão, soja) e as folhas verde-escuras (hortelã, couve, acelga, mostarda), correspondem a mais de 90% da forma ingerida, mas só são absorvidos em apenas 10%, dependendo das necessidades de ferro do organismo, sofrendo assim a ação de inibidores ou facilitadores da dieta, interferindo a sua biodisponibilidade (BEARD, DAWSON; PIÑERO, 1996; GIULIANI; VICTORA, 2000). Estes tipos de alimentos contêm o ferro sob a forma férrica, necessitando serem reduzidos para a forma ferrosa, de mais fácil absorção através do ácido clorídrico, bile e suco pancreático (QUEIROZ; TORRES, 2000).

A presença de alguns elementos como: polifenóis, incluindo os taninos (chás, café e alguns refrigerantes) que são metabólitos secundários, os fitatos (encontrados em muitos cereais, nos grãos integrais e no milho), os oxalatos (espinafre, acelga, folha de beterraba, repolho, chocolate), o EDTA (como conservante) e fosfatos (na gema do ovo, leite e derivados) agem como inibidores da absorção do ferro na mucosa intestinal por se ligarem mais facilmente ao metal, formando complexos insolúveis. Por outro lado, a adição de ácido ascórbico, hidroquinona, sorbitol, cisteína, lactato, piruvato e frutose facilitam a absorção do ferro, mantendo o pH do estômago e estabilizando o ferro férrico da dieta, ligando-se a mucina do suco gástrico, impedindo que ele se ligue a outros metais (CARDOSO; PENTEADO, 1994; CALADO, ALBERTO; FALCÃO, 2001; ASSAO *et al.*, 2004).

O grande consumo de leite de vaca, que além de ser pobre em ferro não-heme (contém apenas 2,6 mg Fe para cada 1000 kcal do alimento), acarreta também um efeito inibidor sobre a absorção do ferro heme, com prejuízo estimado em mais de 20% na absorção deste tipo de ferro de outros alimentos na dieta, tem também baixo teor de vitamina C (fator estimulador) e elevada concentração de cálcio e fósforo

(fatores inibidores), de tal forma a influir negativamente nos níveis de hemoglobina dos pequenos lactentes (LEVY-COSTA; MONTEIRO, 2004; OLIVEIRA; OSÓRIO, 2005).

Outro fator importante que vem sendo estudado é o papel da deficiência na dieta de outros elementos, como a vitamina A, coexistindo com a anemia em uma frequência variável e, cuja ação parece favorecer a absorção do ferro no intestino, pela melhora na sua solubilidade, do efeito inibidor sobre os fitatos e polifenóis na absorção do ferro (OLIVEIRA; OSÓRIO, 2005). A vitamina A tem também papel na manutenção da integridade dos epitélios muco secretor dos tratos digestivo e respiratório, principalmente na diferenciação, desenvolvimento e imunopotencialização do pulmão fetal (DOLINSKY; RAMALHO, 2003).

Ferraz *et al.* (2005) estudando 179 crianças com idades entre 2 e 6 anos, com objetivo de detectar associação entre anemia e deficiência de vitamina A, encontrou 35,8% de pré-escolares anêmicos, com maior prevalência na faixa entre 24 e 36 meses de idade, e 74,5% de crianças com deficiência de vitamina A, isoladamente, apresentando concomitância de ambas em quase 30%, mas sem encontrar associação significativa entre eles.

Ainda analisando a questão da dieta e outros micronutrientes, a carência tanto de ferro como também de zinco na maioria das populações está relacionada ao baixo consumo de carne, elevado teor de fitatos e grande perda de zinco devido a infecções intestinais e parasitárias, afetando inclusive no crescimento das crianças (UAUY; CASTILLO-DÚRAN, 2004).

Em relação aos efeitos benéficos da associação de outros micronutrientes como medida de fortificação do leite, mais recentemente foi observado por Sazawal *et al.* (2007), em pesquisa comunitária randomizada, controlada, realizada com crianças indianas menores de 24 meses, que o grupo que recebeu adição de vitaminas A,C,E, ferro, selênio, zinco e cobre durante um ano, tiveram menos episódios de diarreia (27% para 17%), redução de infecções respiratórias do trato inferior (43% para 3%),e redução de infecções graves (24% para 5%), quando comparados ao grupo controle.

1.2.3 Deficiência de ferro e infecções parasitárias

Nos lactentes, as enteroparasitoses não têm prevalência aumentada, especialmente nos menores de um ano, portanto, não participam como fator de risco da anemia durante esse período (BRUNKEN, GUIMARÃES; FISBERG, 2002).

Na criança maior, as infecções parasitárias agravam as carências dietéticas, fato observado por Brito *et al.* (2003), em um estudo realizado com 1709 crianças e adolescentes de 7 a 17 anos, no interior da Bahia, com prevalência de 63,0% para o *A. lumbricoides* e apenas 15,7% de ancilostomídeos. Encontraram também prevalência de anemia em 32,2%, sendo os níveis de hemoglobina considerados como grave ($Hb < 9,5$ g/dl) em 0,7%, com associação significativa a baixa renda *per capita*.

Tsuyuoka *et al.* (1999) avaliando crianças e adolescentes, a maioria de escolas públicas de Sergipe, observaram 26,7% de anêmicos, com maior prevalência nos menores de 8 anos e nos maiores de 15 anos, com 42% de enteroparasitas e associação com más condições de saneamento, mas não entre anemia e enteroparasitoses.

A anemia ferropriva é uma doença de causa multifatorial, acometendo principalmente crianças oriundas da pobreza, aliadas a uma baixa escolaridade das mães, o que dificulta no melhor aproveitamento dos recursos alimentares da região, e também por dificuldades de acesso aos serviços de saúde. Esses foram os pontos de maior relevância, segundo o Grupo de Consultoria Internacional sobre Anemias de Origem Nutricional (INAGG), (QUEIROZ; TORRES, 2000; ASSAO *et al.*, 2004).

1.3 Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico clínico de deficiência de ferro nos estágios iniciais, ou seja, na fase de depleção dos estoques, é extremamente difícil uma vez que, em geral, não se observa nenhum sinal físico de anemia. Porém, a medida que vão se

esgotando os estoques de ferro, observa-se palidez palmar, de conjuntivas, de língua ou de leito ungueal (WHO, 2001).

Spinelli *et al.* (2003), pesquisando o grau de sensibilidade e especificidade da palidez palmar e de conjuntivas, em 135 crianças de 3 meses a 6 anos de idade, por profissionais diferentes e treinados para os sinais clínicos simples de anemia, encontraram resultados de concordância bruta variando de 77,7% a 86,6%, com os exames laboratoriais realizados, sendo que a palidez de conjuntivas obteve melhor resposta, com sensibilidade variando entre 30% a 55% e especificidade entre 65% a 92,8%, para níveis de hemoglobina encontrados de 7,7g/dl a 14,5g/dl. Segundo Leal e Osório (2005) que avaliaram 421 crianças no serviço de puericultura do IMIP (PE) por métodos semelhantes ao anterior, encontraram melhor sensibilidade para a anemia moderada/grave, ao se estabelecer ponto de corte da hemoglobina menor que 9g/dl, especialmente para a combinação da palidez palmar e conjuntival, com baixa detecção para os casos de anemia leve.

Em janeiro de 2004, a OMS (WHO/CDC, 2004) reuniu um grupo de pesquisadores, para revisar na literatura e selecionar quais os melhores indicadores do estado nutricional de ferro:

- 1 Concentração da Hemoglobina - é um parâmetro bastante utilizado nas pesquisas, não somente individuais, mas também de grupos de pesquisa em saúde pública, pela praticidade, porém não é específica da deficiência de ferro, pois sofre interferências com processos infecciosos; fato considerado pouco relevante, quando é elevada a incidência da deficiência de ferro. No entanto, se a concentração da hemoglobina estiver associada à medida da ferritina sérica ou receptor da transferrina, passam a ser os melhores indicadores. Segundo Dallman (1996), anemia estatisticamente definida seria aquele valor limite fixado em - 2 desvios padrão ou, no limite inferior da faixa de referência dos 95% de hemoglobina ou hematócrito de uma população saudável, ou seja, abaixo do percentil 2,5 dos gráficos de referência.

QUADRO 2 - Valores referentes para diagnóstico de anemia, segundo a WHO (2001).

Períodos da vida	Concentração de Hb	Ht (%)
Entre 6 meses a 4 anos e gestantes	< 11g/dl.	< 33
Crianças entre 5 a 11 anos	< 11,5 g/dl	< 34
Entre 12 a 14 anos	< 12 g/dl	< 36
Mulheres não gestantes (> 15 anos)	< 12 g/dl	< 36
Homens (> 15 anos)	< 13 g/dl	< 39

2 Ferritina Sérica – é a medida da quantidade dos estoques de ferro no organismo, por apresentar forte correlação com o ferro tecidual em reserva. É também avaliada por métodos de alta precisão (radioimunoensaio, imunonefelometria ou quimioluminescência), onde cada um deles aponta pequenas diferenças nos seus valores mínimos de referência, variando de 10 a 500 ng/ml, segundo Rosenfeld (2000). Pode estar elevada nos processos inflamatórios e na anemia sideroblástica e hemocromatose. A ferritina sérica isoladamente não constitui bom indicador, pois não fornece informações sobre prevalência da anemia em uma população, porém associada a concentração de hemoglobina constituem-se nos melhores parâmetros para o diagnóstico da anemia ferropriva (WHO, 2004). Existe uma correlação entre cada $\mu\text{g/L}$ de ferritina sérica representar cerca de 8 a 10mg de ferro armazenado (PAIVA; RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000).

Valores menores que $12\mu\text{g/l}$ para crianças de ambos os sexos com menos de 5 anos, e menores que $15\mu\text{g/l}$ para crianças maiores de 5 anos, indicam que os estoques estão depletados. Considerado como melhor indicador para detectar a deficiência de ferro sem infecção. Na presença de infecção, índices de ferritina menores que $30\mu\text{g/l}$ podem ser considerados positivos para depleção de estoques de ferro (WHO, 2004).

3. Receptor solúvel de Transferrina – são dosados através de anticorpos monoclonais e no soro reflete a intensidade da eritropoese e a demanda do ferro, ou seja, o balanço entre as necessidades celular e o estoque de ferro. Sua concentração aumenta na anemia por deficiência de ferro e é marcador

de gravidade dessa insuficiência quando os estoques de ferro já estão acabados, provando que não há nenhuma outra causa de eritropoese anormal (WORWOOD, 1996).

4. Volume corpuscular médio (VCM) – as hemácias são pequenas e microcíticas, abaixo de $72\mu\text{g}^3$ para crianças entre 6 a 36 meses, e abaixo de $75\mu\text{g}^3$ em menores de 11 anos, correspondendo ao sinal mais comum de deficiência de ferro. Entretanto, a microcitose não é exclusiva da carência de ferro, podendo aparecer na anemia por intoxicação de chumbo, nas talassemias, nas doenças crônicas e na deficiência de vitamina A. Aqui torna-se importante o valor do RDW (*red cell distribution width*), que mostra a variação de tamanho das hemácias e que aparece mais precocemente elevado na anemia ferropriva, enquanto na anemia hemolítica tem valores normais (BRICKS, 2000; HADLER; JULIANO; SIGULEM, 2002). O valor do VCM também foi observado em testes associados à determinação da ferritina sérica, onde níveis desta abaixo de 25 ng/ml foram os mais confiáveis para o diagnóstico de deficiência de ferro em crianças portadoras de anemia falciforme (VICHINSKY *et al.*, 1981).
5. Zinco protoporfirina - tem maior especificidade quando comparado a outros métodos, porém só se altera em fases muito adiantadas, refletindo um grau de gravidade maior da deficiência de ferro. Encontra-se também elevado nas intoxicações ambientais pelo chumbo, fato que pode vir acompanhando a anemia ferropriva, dificultando um pouco o diagnóstico na suspeita de intoxicação plúmbica (WRIGHT *et al.*, 1999; PAIVA, RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000). Pode ser medida simples e rápida, utilizando aparelhos por medida da fluorescência da protoporfirina em gota de sangue.

É importante demonstrar que além das dosagens séricas dos marcadores já referidos (avaliação quantitativa), uma avaliação complementar da microscopia de um esfregaço bem corado de uma lâmina, pode demonstrar as variações morfológicas das hemácias (poiquilocitose) na anemia ferropriva, de tamanho (anisocitose) e de coloração (anisocromia).

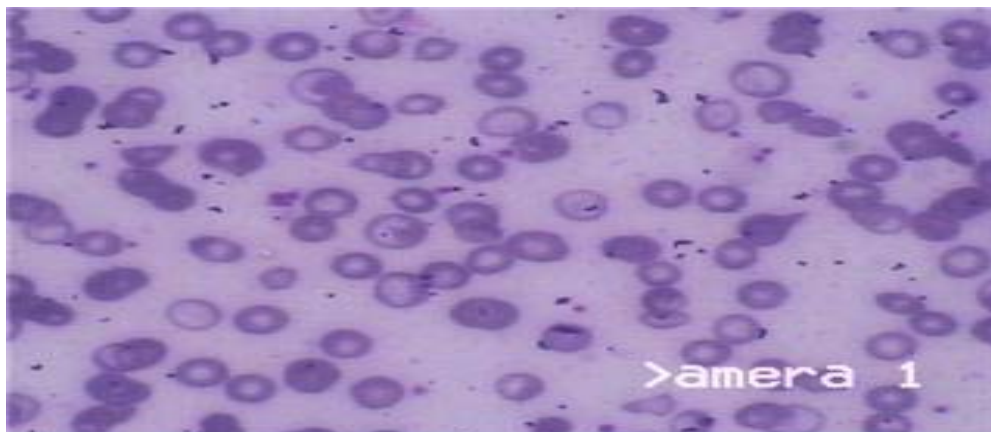


FIGURA 1 – Lâmina de esfregaço de sangue periférico, onde se observa anisocitose com microcitose, poiquilocitose (variação na forma, aqui em formato de peras) e anisocromia com hipocromia mais ou menos acentuada. Fonte: Imagem cedida pela Dra Patty Saldanha, do laboratório de Onco-hematologia do Hospital Infantil Albert Sabin.

1.4 Tratamento da anemia

Segundo a WHO (2001), nos países onde existe elevada prevalência de anemia ferropriva, a suplementação medicamentosa deve ser realizada de rotina, quer como preventiva, quer como terapêutica; ficando a fortificação complementar dos alimentos obrigatória nesses países, mas de implementação e fiscalização governamental, de acordo com resoluções tomadas pelas instituições oficiais e internacionais de pesquisa em alimentação e nutrição. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2006), a reposição profilática com sais de ferro deverá ser realizada de rotina nos prematuros e recém-nascidos de baixo peso (< 2.500g), na dose de 2 mg/kg/dia à partir do 30^o dia de vida por 12 meses e, depois com dose reduzida para 1 mg/kg/dia, incluindo-se nesta etapa os recém-nascidos de termo a partir da introdução de alimentos complementares, por um período de 24 meses, ou 25 mg de ferro elementar por semana até os 18 meses de vida.

Para as gestantes a dose ficou estabelecida em 60 mg de ferro elementar, e mais 400 µg de ácido fólico a partir da segunda metade da gestação até o 3^o mês pós-parto (WHO, 2001).

Vários são os estudos utilizando os compostos de ferro como medida de intervenção no tratamento da anemia ferropriva. Entretanto, a duração da administração do suplemento não é bem determinada, sendo necessário prolongar-se um pouco mais de 2 a 3 meses, a fim de que se reponha os estoques orgânicos de ferro. Será considerada boa resposta, quando houver acréscimo de 0,1 g/dl na concentração de hemoglobina a partir do 4º dia de tratamento e entre 2,0 a 2,5g/dl de acréscimo no final do tratamento (DeMAYER, 1989 *apud* ASSAO *et al.*, 2004).

A dose recomendada para o tratamento da anemia ferropriva com os sais de ferro, para lactentes e crianças pequenas é de 3mg//kg/dia, não excedendo a 60 mg /dia de ferro elementar por 3 meses (WHO, 2001).

Um fator importante no tratamento em relação à escolha da preparação do sal de ferro, além da eficácia, é a sua tolerabilidade na forma de sulfato ou de quelato ferroso. Essa diferença foi observada por Pineda, Ashmead e Ponce-Lemus (1994) em um estudo comparativo, utilizando doses diferentes de ambos os ferros para tratar adolescentes anêmicos, com doses de 120, 60 e 30 mg diários, onde o grupo que usou sulfato ferroso na dose de 120mg/dia teve o dobro de queixas gastrointestinais (33,3%).

Em relação à estratégia do tratamento, o que se tem discutido na literatura é o esquema de administração, se semanal ou diário, repercutindo fortemente na adesão e, por conseguinte na eficácia do tratamento. Ribeiro (2001) administrou em creches paulistas municipais doses aproximadas a 4,6 mg/kg diária de ferro quelato a crianças de 6 a 36 meses de idade, após diagnóstico de prevalência de anemia em 53,3%, por um período médio de 12 semanas. Obteve recuperação em 86,5% das crianças, com incremento médio de hemoglobina em 1,6 g/dl. Em uma segunda fase do estudo, foi avaliada a terapia profilática intermitente com dois grupos de crianças não anêmicas; o grupo I recebeu suplemento de ferro quelato (50 mg de Fe) semanal, e grupo II duas vezes por semana (25mg Fe duas vezes), durante 12 semanas, a fim de reduzir ao máximo os efeitos colaterais. Ao final do tratamento intermitente profilático, as crianças menores de 12 meses de ambos os grupos não obtiveram sucesso, pois ocorreu declínio significativo nos níveis de hemoglobina ($p=0,002$). Não houve registro de reações gastrintestinais

entre os participantes com o ferro quelato. O fator adesão não sofreu interferência na resposta ao medicamento, pois as doses foram ministradas dentro das creches, sem o risco de esquecimento ou recusa à medicação.

Mais recentemente, Lima *et al.* (2006) testaram com dose única de 45 mg Fe como sulfato ferroso semanal, lactentes com anemia de 4 cidades do interior pernambucano durante um período de 6 meses, e observaram além de uma prevalência global bastante elevada de anemia (73,5%) aos 12 meses de idade, uma relação inversa entre o nível de hemoglobina e a duração da diarreia ($p=0,04$), apontando um percentual de 5,5% de efeitos colaterais, principalmente diarreia, náuseas e vômitos.

Lessa, Devincenzi e Sigulem (2003) salientaram a dificuldade ao realizarem estudo envolvendo crianças de 12 a 26 meses de idade, de uma comunidade carente do município de São Paulo, com o objetivo de observar e comparar o impacto das ações de prevenção de saúde, encontrando adesão em apenas 30% das mães.

A adesão de um tratamento pode ser avaliada por método direto, pelas medidas laboratoriais de metabólitos ou marcadores do fármaco em estudo, ou pela contagem dos comprimidos, segundo Souza (2002); salientando-se que a adesão é geralmente baixa quando a suplementação não é supervisionada (WHO, 2001).

1.4.1 Fortificação de alimentos

Uma das estratégias de intervenção no combate às deficiências de ferro e micronutrientes, com custo-efetividade e elevado benefício é a fortificação dos alimentos (WHO, 2001). É uma medida bastante utilizada em saúde pública, mas requer seleção de alimentos e dos micronutrientes para não alterarem suas propriedades organolépticas, nem o custo, nem a segurança da população que vai ingerir. O ferro pode ser acrescentado no leite, queijo, farinha, cereais, açúcar e outros alimentos. Em decorrência das elevadas prevalências de anemia carencial, e como medida governamental, em junho de 2004, o Ministério da Saúde determinou

obrigatória a adição de 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico por 100g de farinha de milho ou trigo (SBP, 2006), medida que atenderá melhor aos pré-escolares na redução da anemia ferropriva, mas de consumo não obrigatório.

Com base na idéia de fortificação de alimentos em relação ao ferro, foi utilizado bolos com açúcar fortificado com ferro biglicinado quelato, duas vezes ao dia por 5 dias da semana, em 89 crianças de 12 a 72 meses de idade, oriundas de famílias de baixo poder socioeconômico em São Paulo. Após 6 meses de suplementação alimentar, diminuiu a prevalência de anemia de 28% para 9%, e a prevalência de baixos estoques de ferro caiu de 62% para 25% (GIORGINI *et al.*, 2001).

Em estudo randomizado com 747 escolares de 7 a 11 anos da rede pública de Teresina, Santos (2003) testou o uso de biscoitos enriquecidos com ferro biglicinado quelato, em dose baixa (3,8 mg), divididos em 3 tomadas por semana, comparando com o uso do sulfato ferroso, para testar a hemoglobiogênese após um período de 8 semanas, avaliada pelas variáveis ferritina sérica e percentual de saturação da transferrina. Os resultados das intervenções, para ambos os grupos, mostraram um aumento significativo sobre as concentrações de hemoglobina, embora os dados tenham apontado para uma provável tendência de incremento nos níveis de hemoglobina dos escolares tratados com sulfato ferroso, mas sem significância estatística ($p=0,06$).

Já em outro estudo de fortificação do leite fluido com 3 mg de ferro aminoácido quelato (ferrochel), envolvendo 269 crianças do interior paulista, menores de 4 anos de idade, acompanhadas por um período de 12 meses, observou-se que a prevalência anterior de anemia diminuiu de 62,3% para 26,4%, principalmente na faixa etária entre 12 e 23 meses (TORRES *et al.*, 1996).

Em estudos para avaliar biodisponibilidade do ferro aminoácidoquelato em leite integral, observou-se que mesmo na presença de inibidores da absorção do ferro presentes no leite (caseína, cálcio, fosfatos), não houve interferência na absorção do ferro aminoácido quelato (TORRES *et al.*, 1996; OLIVARES *et al.*, 1997; GIORGINI *et al.*, 2001). Comparando com outros tipos de ferro, em pH menos ácido, somente compostos

como o ferro biglicinado quelato e o etilenodiaminotetrácido de sódio (NaFeEDTA) se mantiveram solúveis em solução aquosa (GARCIA-CASAL; LAYRISSE, 2001).

A biodisponibilidade do ferro biglicinado quelato só foi similar ao do obtido com sulfato ferroso quando a este foi adicionado o ácido ascórbico, no entanto a absorção do ferro quelato foi cerca de 2 a 2,5 vezes mais elevada do que o observado com leite fortificado com sulfato ferroso (OLIVARES; PIZARRO, 1997).

Em recente pesquisa, Hertrampf e Olivares (2004) no Chile, constataram que o ferro biglicinado quelato é a mais estruturada forma dos quelados e sua absorção pode ser afetada por inibidores da absorção do ferro, mas em muito menor proporção que o sulfato ferroso, sendo regulado pelos estoques do ferro.

1.5 Tratamento medicamentoso

Encontra justificativa nas elevadas prevalências de deficiência de ferro observadas em nosso meio, onde podemos utilizar meios mais ativos e mais rápidos para o combate a anemia, principalmente em crianças menores de 3 anos de idade. Após essa faixa etária, os alimentos fortificados constituem uma alternativa, já que nessa fase, as crianças estão mais livres e mais propícias a aceitarem um cardápio, onde se possa praticar a ingestão de uma dieta mais rica em ferro (DEVINCENZI; RIBEIRO; SIGULEM, 2000).

1.5.1 Tolerabilidade dos compostos de ferro

1.5.1.1 Sulfato Ferroso

O sulfato ferroso é um sal hidratado, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, detém 20% de ferro elementar, é administrado por via oral, e absorvido cerca de três vezes mais que os de forma férrica, sendo sua biodisponibilidade em torno de 10%, aumentando para 20% na carência do elemento. Os compostos de ferro mais comuns, na forma de sulfato ferroso, ou polimaltosado, ou como ferro reduzido são todos de baixa

absorção, necessitando associar a fatores estimulantes, tais como a vitamina C e outros acidificantes (GOODMAN, 1991). Em relação a esses fatores, relatos de Ashmead (2001) mostrou que o sulfato ferroso estimulou mais rapidamente a oxidação e inativação de vitaminas da dieta a uma temperatura de 37° C quando foi comparado ao uso de outros sais, como o ferro quelato.

A dose terapêutica para adultos é de 200 mg por dia (divididos em três tomadas), baseando-se no conteúdo de ferro da preparação. É importante ressaltar que a dose utilizada para o tratamento, reflete principalmente uma preocupação em atingir a melhor ação terapêutica desejada, estando também, muito próxima de seus efeitos colaterais. Crianças pesando entre 15 a 30 kg devem receber 50 mg/dia, enquanto que os lactentes podem receber doses maiores, cerca de 5 mg/Kg/dia, em função das suas maiores necessidades (JEPPSEN, 2001).

Elevadas doses desse fármaco levam a alterações gastrintestinais, como desconforto gástrico, náuseas, vômitos, diarreia, constipação e manifestações cardiovasculares, como hipotensão. Toxicidade grave ocorre com doses superiores a 0,5 g de ferro elementar, ou 2,5 g de sulfato ferroso (GOODMAN, 1991).

Em um estudo duplo cego com adolescentes portadores de anemia, Pineda, Ashmead e Pone-Lemus (1994) encontraram 33,3% de incidência de efeitos colaterais usando doses de 120 mg diários de sulfato ferroso, fracionadas em duas tomadas, enquanto Torres *et al.*, (1994), usando doses profiláticas de 12 mg ao dia, observaram uma frequência de efeitos colaterais variando entre 3,3 e 12,4%.

1.5.1.2. Ferro biglicinado quelato

O ferro aminoácido quelato é um composto formado por duas moléculas de glicina ligadas a um átomo de ferro, resultando em um composto com duplo anel heterocíclico. Esta configuração protege o ferro de elementos inibidores (fitatos, fosfatos, fibras) da dieta e de outras interações intestinais que possam alterar sua estabilidade, ocasionando a dissociação do ferro, podendo levar a oxidação e evitando que tenha uma melhor absorção por outros elementos do intestino. Quando

adicionado à água apresenta boa biodisponibilidade, inclusive na presença de inibidores nos alimentos (OLIVARES; PIZARRO, 2001).

Nem todos os quelatos de ferro têm igual biodisponibilidade. A quelação não garante absorção intestinal do mineral, ou se absorvido, seu subsequente metabolismo. Para que o quelato tenha funcionalidade nutricional, precisa ter alguns critérios: o primeiro é que o ferro quelato tenha baixo peso molecular, acreditando-se que facilitaria a transferência do ferro do soro para os tecidos; o segundo requerimento, que tenha estabilidade elevada e constante, principalmente ao nível do intestino, para que o quelato atravesse a membrana intacto com o metal, não sofrendo alterações na presença de enzimas do intestino (ASHMEAD, 2001).

O ferrochel (ferro quelado) é quase uma hemoglobina, pois é ligado a duas moléculas de glicina em ligações covalentes e iônicas, facilitando seu transporte e absorção na mucosa intestinal, não sofrendo nenhuma dissociação quando houver mudança no pH do meio, garantindo maior solubilidade, bem como maior biodisponibilidade desse composto (ASHMEAD, 2001).

1.6 Ensaios clínicos

Em um ensaio clínico comparando três esquemas de tratamento com sulfato ferroso para anemia ferropriva em gestantes, Souza (2002) observou resposta terapêutica de 47% com 60 mg Fe diário, contra 27,1% usando esquema intermitente, de uma vez por semana; e 34% em esquema de duas doses semanais. A presença de efeitos adversos atribuídos ao medicamento (sulfato ferroso) foi de 39,6% no esquema semanal, contra 45,3% usando duas vezes por semana; e 71,4% no esquema diário de tomadas. Neste último, houve interrupção de 50% dos casos.

Em outro estudo envolvendo o ferro glicinado, ministrado de forma intermitente a 111 crianças de 6 a 36 meses de idade, distribuídas em dois grupos com duas dosagens: uma baixa (2,5mg/kg/dia) e outra em dose mais elevada (5mg/kg/dia), ambos duas vezes por semana, durante 90 dias, utilizando como marcadores diagnósticos: hemograma, reticulócitos, eletroforese de hemoglobina, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro, saturação da transferrina e ferritina.

Realizado coleta de sangue no 10^o dia de tratamento para contagem de reticulócitos, no 30^o e 60^o dias para dosagem de hemoglobina e no 90^o dia para hemoglobina e ferritina. A resposta terapêutica foi observada em ambos os grupos, o aumento nas concentrações de hemoglobina em 2,2 g/dl ($p < 0,001$), com recuperação nos primeiros 30 dias em 23,42%, em 60 dias de tratamento houve recuperação em 28,82%, e ao final do período obteve 31,54% de normalização dos níveis de hemoglobina, não tendo sido observados efeitos adversos com a medicação, nem diferenças estatísticas quando analisou os valores de ambos os grupos (SCUARCIALUPI, 2003).

Coplin, Leichtmann e Lashner (1991), avaliando a tolerabilidade dos compostos de ferro, em um estudo comparativo com ferro quelato e sulfato ferroso, em 42 mulheres não gestantes de 18 a 40 anos, em doses diárias capsuladas de 50 mg por duas semanas, observaram efeitos adversos de moderados a graves em 37 e 21% do grupo do sulfato ferroso e ferro quelato respectivamente.

Szarfarc *et al.* (2001) estudando a eficácia diária da suplementação de ferro com dois preparados, o ferrochel (ferro biglicinado quelato) na dose de 15mg/dia de ferro elementar e o sulfato ferroso na dose de 40mg/dia de ferro elementar como tratamento da anemia ferropriva a 145 mulheres grávidas, com menos de 20 semanas de gestação, observaram ao final da gestação 30,8% de depleção de ferro nas mulheres tratadas com ferrochel e 54,5% naquelas que utilizaram o sulfato ferroso. Um dos fatores responsáveis pela não adesão ao tratamento completo foi o sabor indesejável referido pelas mulheres que utilizaram o sulfato ferroso. Nenhum sabor indesejável foi informado pelas mulheres que consumiram o ferrochel.

Pineda e Ashmead (2001), na Guatemala, em ensaio clínico randomizado, com 40 crianças de 6 a 36 meses de idade, com anemia ferropriva, usando ferro biglicinado e sulfato ferroso, encontrou aumento significativo nos níveis de hemoglobina em curto tempo (28 dias), bem como nas reservas, determinada pelo aumento da ferritina plasmática em cerca de três vezes mais para o biglicinado que para o sulfato ferroso.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

O estado nutricional é um dos principais indicadores de saúde de uma população. E, apesar das mais recentes constatações de melhora nos indicadores de desnutrição energético-proteicos, a anemia por deficiência de ferro, ao contrário, persiste como uma das mais graves e importantes deficiências nutricionais no mundo atual, atingindo grupos mais vulneráveis como os lactentes, pré-escolares, adolescentes e gestantes, principalmente nos países em desenvolvimento (WHO, 2001).

Com base nesses conceitos, surgiu a idéia do presente estudo, onde decidiu-se, em primeiro lugar, identificar as necessidades nutricionais da população infantil pertencente a uma comunidade de baixa renda, em especial no que diz respeito à anemia ferropriva. A referida população infantil é assistida por unidades básicas de saúde e os estudos relacionados ao tema, em nosso meio, são ainda escassos, em particular na faixa etária pediátrica no Ceará. E, em segundo lugar, mediante a constatação da doença carencial, decidiu-se realizar uma intervenção que pudesse proporcionar resultados satisfatórios e representasse uma alternativa aos já conhecidos e utilizados sais de ferro.

O sulfato ferroso, indicado para o uso nas instituições públicas de saúde, apesar de ter uma eficácia comprovada por várias pesquisas científicas aplicadas a populações anêmicas, sofre ainda algumas restrições quanto aos efeitos adversos, principalmente relacionados ao aparelho digestivo. Algumas pesquisas têm sido feitas no sentido de descobrir novas alternativas que viabilizem o uso destes sais, principalmente como o ferro aminoácido quelato. Com o objetivo de testar tolerabilidade entre dois compostos de ferro, Pineda, Ashmead e Ponce-Lemus (1994), na Guatemala, tratou adolescentes anêmicos e encontrou 33,3% de incidência de efeitos indesejáveis utilizando o sulfato ferroso.

Outro fato que interfere na resposta terapêutica acarretando variações na adesão do tratamento com os sais de ferro é o tempo prolongado de tratamento. Alguns ensaios clínicos mostram que um mês parece ser uma duração apropriada

para demonstrar a eficácia terapêutica com os sais de ferro, com recuperação da anemia. Entre outros pesquisadores, Pineda e Ashmead (2001) avaliaram crianças entre 6 a 36 meses de idade, e obtiveram dados que comprovaram melhor eficácia terapêutica, utilizando o ferro quelato por um período de vinte e oito dias, com resposta estatisticamente significativa ($p < 0,005$).

Diante do exposto, surgiu interesse em comparar os resultados obtidos em outros trabalhos já publicados e descobrir qual dos compostos de ferro poderia melhor atender à população estudada, para então propiciar a aplicação dos resultados desta pesquisa na prática clínica diária.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Comparar a eficácia e tolerabilidade do sulfato ferroso e do ferro quelato bi-glicinado no tratamento da anemia ferropriva em crianças de 6 a 36 meses de idade, residentes em uma comunidade de baixa renda em Fortaleza-CE.

3.2 Específicos

- Estimar o grau de deficiência de ferro das crianças atendidas em um ambulatório de Pediatria Geral da rede básica de saúde.
- Verificar as variações na adesão à suplementação com ferro quelato e sulfato ferroso no tratamento da anemia ferropriva
- Detectar a frequência de efeitos adversos da suplementação com ferro quelato e sulfato ferroso.
- Observar o ganho ponderal das crianças em ambos os grupos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, para avaliar a eficácia e tolerabilidade do tratamento da anemia ferropriva com sulfato ferroso e ferro quelato biglicinado em crianças de ambos os sexos de 6 a 36 meses de idade, residentes em uma comunidade de baixa renda, em Fortaleza, Ceará.

4.1 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada em uma unidade básica de saúde municipal, em comunidade de baixa renda, com população estimada em 23.917 habitantes.

4.2 Tamanho da amostra

Baseado nos resultados de Pineda e Ashmead (2001), que obtiveram um aumento médio da dosagem de hemoglobina de $2,5\text{g} \pm 1,31$ e $1,8\text{g} \pm 1,59$ para as crianças tratadas pelo ferro quelato e sulfato ferroso respectivamente, e assumindo-se que obteremos resultados semelhantes, se fez necessário pelo menos 35 crianças em cada grupo para que esta diferença seja significativamente diferente, com um total de 70 crianças.

4.3 Critérios de inclusão

Foram consideradas elegíveis crianças de ambos os sexos que apresentaram:

- 1 Idade compreendida entre 6 e 36 meses;
- 2 Consentimento dos pais ou responsável legal;
- 3 Diagnóstico laboratorial de anemia baseado nos níveis hematimétricos de: hemoglobina (Hb) < 11 g/dl, Hematócrito (Ht) < 33% e Ferritina sérica < 12µg/dl;
- 4 Pertencer à comunidade periférica da unidade de saúde.

4.4 Critérios de exclusão

Foram consideradas não elegíveis as crianças:

- 1 Em uso de suplemento vitamínico;
- 2 Com doenças infecciosas recentes, ou seja, com tempo inferior a 15 dias;
- 3 Com patologias crônicas (oncológicas, renais, hepáticas e imunodeficiências) ou doenças graves;
- 4 Com desnutrição moderada e grave, $score\ z < - 2\ DP$;
- 5 Com paralisia cerebral ou dificuldade de deglutição.

4.5 Classificação nutricional

As crianças para serem incluídas no estudo, foram previamente submetidas à classificação nutricional. Foi utilizado o padrão classificatório do z escore, que significa o número de desvio padrão (DP) que o dado obtido está afastado de sua mediana de referência, variando de -6 a +6, tendo como base as curvas de referência do *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1997).

Foram utilizados os pontos de corte recomendados pela OMS (WHO, 1995), para a classificação do estado nutricional pelo índice peso/idade:

- a) desnutrição moderada e grave: $< - 2\ DP$;
- b) desnutrição leve: entre -2 e -1DP e
- c) eutrofia: $\geq -1\ DP$.

As crianças foram pesadas sem roupas, em balança pediátrica digital, da marca Filizola, com capacidade de 15kg e sensibilidade de 5 gramas, e medidas em decúbito dorsal sobre uma superfície plana, utilizando-se antropômetro de madeira não desmontável, com escala em centímetros até o máximo de 1,5 metro. As medidas antropométricas foram realizadas pela pesquisadora.

4.6 Avaliação laboratorial

Todas as crianças com índice peso/idade ≥ -2 z escore, cujos pais ou responsável legal concordaram com o estudo, foram submetidos à coleta de 5 ml de sangue venoso periférico para dosagem de hemoglobina, hematócrito e ferritina sérica para diagnóstico de anemia ferropriva, até o número de preenchimento da amostra.

Os procedimentos técnicos de coleta de sangue foram efetuados na própria instituição, ou seja, na Unidade Básica de Saúde, por profissional destacado para tal fim.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de análises clínicas do Hospital Infantil Albert Sabin, e constaram de hematimetria, dosagem de hemoglobina sérica e hematócrito, pelo aparelho de automação da hematologia (*Celldyn 3500*), e a dosagem da ferritina sérica pelo método da imunonefelometria, no aparelho Behring Nephelometer 100 Analyser.

O diagnóstico de anemia ferropriva foi dado pelos seguintes resultados:

Hemoglobina (Hb) < 11g/dl, Hematócrito (Ht) < 33% e ferritina sérica < 12 μ g/l.

4.7 Instrumento de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada com base em formulário individualizado (formulário A), preenchido pela pesquisadora, que constou das seguintes informações:

- 1 Identificação e procedência da criança;
- 2 Tempo de aleitamento materno exclusivo;
- 3 Informações maternas sobre: pré-natal, idade gestacional e escolaridade;
- 4 Condições sócio-econômicas: trabalho materno fora de casa, renda familiar, número de habitantes na casa, presença de saneamento básico

4.8 Desenho do estudo

4.8.1 Fase inicial

As crianças selecionadas para o estudo receberam um número da tabela randomizada de acordo com a ordem de chegada à Unidade Básica de Saúde. Para cada paciente foi preparado um pacote contendo frascos com ferro quelato biglicinado ou sulfato ferroso, que também seguiram a tabela de randomização.

A preparação dos referidos frascos foi realizada pelo farmacêutico da faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará. O mesmo não exerceu nenhuma função no posto de saúde Dr. Edmar Fujita.

A autora, a encarregada responsável pela dispensação dos medicamentos e as mães das crianças, não tiveram qualquer conhecimento do conteúdo dos frascos.

4.8.2 Fase de intervenção

O tratamento foi realizado com sulfato ferroso ou ferro biglicinado quelato em solução, na concentração de 50mg de ferro elementar / ml, na dose de 5mg/kg/dia, estabelecida como dose máxima, por via oral, durante 28 dias, em dose única diária.

4.8.3 Fase de reavaliação

A primeira consulta de retorno dos pacientes foi realizada em torno do 14^o dia de tratamento (formulário B), com a finalidade de observar alguma queixa de efeitos colaterais, ou qualquer outro sintoma, e a consulta final por volta do 28^o dia do tratamento (variando em ± 2 dias, em caso do final de semana).

Neste momento foram recontados os frascos dos medicamentos (formulário C) e repetidos os exames hematológicos iniciais e a antropometria para avaliação do efeito terapêutico.

Foi considerada boa adesão o consumo de mais de 80% da dosagem recomendada.

4.9 Critérios de saída do estudo

Foram utilizados como critérios de saída do estudo crianças com:

- 1 Qualquer reação adversa grave aos medicamentos;
- 2 Necessidade de internamento hospitalar;
- 3 Abandono do bairro, sem o retorno combinado.

4.10 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada após seu processamento, em um banco de dados, utilizando-se o *software Epi-info* 6.0 4b, distribuído gratuitamente pela Organização Mundial de Saúde (OMS – *Center of Disease Control, CDC*) e SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows versão 10.0. Os parâmetros antropométricos foram calculados utilizando-se o programa *Epi-Info* v. 6.0 (USD, *Stone Mountain, GA*).

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas (Dosagem de Hemoglobina, de Ferritina, Hematócrito, Volume Corpuscular Médio, Hemoglobina Corpuscular Média, RDW, Idade da Criança, Peso e Estatura da Criança, Peso ao Nascer e Idade da Mãe) foram avaliadas através do teste de D'Agostino, Balanger e D'Agostino (1990). Quando as distribuições eram significativamente diferentes (valor $p < 0,05$) da distribuição normal, testes não paramétricos foram usados. O Teste de *t Student* foi usado para comparar duas médias e o Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon para comparar duas distribuições.

Proporções foram comparadas através do Teste do Qui-quadrado ou do Teste Exato de Fisher. Quando o valor esperado de todas as células da tabela era igual ou superior a 5, foi usado o Teste do Qui-quadrado; quando o valor esperado de pelo menos 1 célula da tabela era menor que 5 foi usado o Teste Exato de Fisher.

A correlação entre duas variáveis contínuas foi estimada através do Coeficiente de Correlação de *Spearman*.

Análise de Variância (ANOVA) e Análise de Co-variança (ANCOVA) foram usadas para comparar as médias da Hemoglobina, da Ferritina, do Volume Corpuscular Médio e do peso, dos dois grupos, depois do tratamento, não ajustando (ANOVA) e ajustando (ANCOVA) para os valores presentes antes do tratamento.

Médias, distribuições, proporções ou coeficientes de Correlação foram considerados significativamente diferentes quando o valor- p foi menor que 0,05.

4.11 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará, após a qualificação do mesmo, e antes do início da coleta de dados. O sigilo e a confiabilidade dos dados foram preservados, como também a autorização para participar do estudo foi feito por meio de consentimento livre e esclarecido, segundo as normas da Resolução 196/96 do CONEP.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

A amostra geral foi constituída de 280 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, com idade média de $19,6 \pm 8,8$ meses, sendo 127 (45,4%) do sexo masculino e 153 (54,6%) do sexo feminino. A distribuição da faixa etária encontra-se na tabela 1

TABELA 1 - Distribuição por faixa etária numa amostra de 280 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, no período de abril de 2006 a maio de 2007.

Faixa etária (meses)	N	%
6 a 12	75	26,8
13 a 24	130	46,4
25 a 36	75	26,8
Total	280	100,0

A média de hemoglobina foi de $10,8 \pm 1,4$ g/dl variando de 4,4 a 13,3 g/dl, com média de hematócrito de $32,4 \pm 3,9\%$ variando de 13,6 a 40,3%. Anemia foi observada em 171 (61,1%) crianças, com 11,1% de anemia moderada/grave. 206 crianças (76,3%) apresentavam depleção de ferro. As distribuições da hemoglobina e ferritina encontram-se na tabela 2. Das 280 crianças, 10 não realizaram a dosagem de ferritina.

TABELA 2 - Distribuição de hemoglobina e ferritina numa amostra de 280 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, no período de abril de 2006 a maio de 2007

Variáveis	N	%
Hemoglobina g/dl		
< 9,0	31	11,1
9,0 a 11	140	50,0
≥ 11	109	38,9
Ferritina μ g/l		
< 12	88	32,6
12 a 30	118	43,7
≥ 30	64	23,7

Das 171 crianças com anemia, 2 deixaram de realizar a dosagem de ferritina; destas 134 (79,3%) apresentavam níveis de ferritina abaixo de 30µg/l.

Das 280 crianças atendidas apenas 79 (28,2%) preencheram os critérios de inclusão e foram distribuídas randomicamente em dois grupos: sulfato ferroso (GRUPO 1) e ferro quelato (GRUPO 2), tinham em média $18,7 \pm 8,4$ meses de idade (TABELA 3). Destas, 16 (20,2%) não concluíram o estudo sendo 7 por mudança de endereço, 5 por esquecimento da mãe de administrar a medicação, 2 por internamento e 2 por efeito adverso (vômito/diarréia).

TABELA 3 - Distribuição sexo, idade e estado nutricional (P/I) numa amostra de 79 crianças atendidas em unidade básica de saúde em Fortaleza-CE, no período de abril de 2006 a maio de 2007.

Variáveis	N	%
Sexo		
-Masculino	45	57,0
-Feminino	34	43,0
Idade (meses)		
6 a 12	22	27,8
13 a 24	41	51,9
25 a 36	16	20,3
Estado nutricional (P/I)		
-Desnutrição leve	20	25,3
-Eutrofia	59	74,3

Das 63 crianças que concluíram o estudo, 31 pertenciam ao grupo1 e 32 ao grupo 2, 34 (54%) eram do sexo masculino e 29 (46%) do feminino, sem diferenciação entre os grupos. A maioria das crianças, 52 (82,5%) recebeu aleitamento materno exclusivo, com mediana de tempo de aleitamento de 5 e 5,5 para os grupos 1 e 2 , respectivamente. A ausência de aleitamento materno foi observada em 25,8% das crianças do grupo 1 e 9,4% das do grupo 2, sem significância estatística (TABELA 4).

Quanto ao estado nutricional na admissão, utilizando-se o escore z para o índice peso/idade, os grupos foram semelhantes, com 17 (27%) apresentando desnutrição leve ou risco nutricional (TABELA 4).

TABELA 4 - Distribuição de variáveis categóricas entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Grupo 1 (N=31)		Grupo 2 (N=32)		Valor-p
	N	%	N	%	
Sexo:					
- Masculino	16	51,6	18	56,3	0,712 [£]
- Feminino	15	48,4	14	43,7	
Amamentação Exclusiva:					
-Não	8	25,8	3	9,4	0,086 [*]
-Sim	23	74,2	29	90,6	
Duração da Amamentação Exclusiva:					
-Amamentou < 6 meses	9	29,0	13	40,6	0,896
-Amamentou ≥ 6 meses	14	45,2	16	50,0	
Estado nutricional (P/I)					
- Desnutrição leve	7	22,6	10	31,3	0,623
- Eutrofia	24	77,4	22	68,7	

[£]Teste do qui-quadrado

^{*}Teste exato de Fisher

As médias da idade e do peso à admissão foram mais elevadas nas crianças do grupo 1, mas sem significância estatística. A média do peso ao nascer foi similar para ambos os grupos. A frequência de baixo peso ao nascer (< 2500g) foi de 4 (6,3%) com apenas uma delas pertencendo ao grupo 1 (TABELA 5).

TABELA 5 - Distribuição de variáveis contínuas entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Valor-p
Idade da Criança:				
- Grupo 1	19,9	8,9	20	0,208
- Grupo 2	17,2	7,8	16	
Peso da Criança:				
- Grupo 1	11,4	2,1	11,4	0,075
- Grupo 2	10,5	1,9	10,4	
Estatura da Criança:				
- Grupo 1	80,1	7,2	79	0,279
- Grupo 2	78,0	8,1	79	
Peso ao Nascer:				
- Grupo 1	3,2	0,40	3,2	0,366
- Grupo 2	3,1	0,46	3,0	

Teste t Student

5.1 Características maternas e sócio-econômicas da amostra

A idade das mães foi exatamente igual para ambos os grupos, $27 \pm 6,6$ anos, com 15,9% de mães adolescentes por ocasião do nascimento da criança em estudo. A quase totalidade delas, 59 (93,6%), realizou pré-natal, com mais de 70,0% de forma adequada, em ambos os grupos, e 31 (49,2%), eram primíparas. Quanto à escolaridade, 2 mães eram analfabetas e a maioria (76,2%) cursou até a 8ª série do ensino fundamental. 9 mães não viviam com seus companheiros sendo 7 do grupo 1 e 2 do grupo 2 ($p=0,082$). Os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao fato das mães trabalharem ou não fora de casa (TABELA 6).

Com relação às condições sócio-econômicas e ambientais os dois grupos são similares. A mediana de renda familiar foi de 375 reais, variando de 0 a 2000, para o grupo 1, e de 360 reais variando de 120 a 940, para o grupo 2. Apenas 1 criança era proveniente de família cujos pais não tinham fonte de renda. Quanto à renda *per capita*, 36 (57,1%) das crianças viviam em famílias classificadas como abaixo da linha da pobreza ($< 0,3$ salários mínimos) (TABELA 7).

TABELA 6 - Distribuição de variáveis categóricas entre mães de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Grupo 1 (N=31)		Grupo 2 (N=32)		Valor-p
	N	%	N	%	
Fez Pré-Natal:					
-Não	1	3,2	3	9,4	0,628 [‡]
-Sim	30	96,8	29	90,6	
Consultas de Pré-natal:					
-De 0 a 5 consultas	9	30,0	8	27,6	0,839 [‡]
-De 6 a 9 consultas	21	70,0	21	72,4	
Anos de Escola da Mãe:					
-De 1 a 9 anos	25	83,3	23	74,2	0,387 [‡]
-De 10 a 16 anos	5	16,7	8	25,8	
Filhos Vivos:					
-1 Filho	14	45,2	17	53,1	0,530 [‡]
-De 2 a 7 Filhos	17	54,8	15	46,9	
Vive com o companheiro:					
-Sim	24	77,4	30	93,8	0,082 [‡]
-Não	7	22,6	2	6,2	
Mãe Trabalha Fora:					
-Não	28	90,3	22	68,8	0,034 [‡]
-Sim	3	9,7	10	31,3	

[‡]Teste do qui-quadrado

[‡]Teste exato de Fisher

TABELA 7 - Distribuição de variáveis sócio econômicas, de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Grupo 1 (N=31)		Grupo 2 (N=32)		Valor-p
	N	%	N	%	
Bebe Água Filtrada:					
-Não	6	19,3	9	28,1	0,414 [¥]
-Sim	25	80,7	23	71,9	
Água Encanada:					
-Não	2	6,4	1	3,1	0,613 [£]
-Sim	29	93,6	31	96,9	
Esgoto Sanitário:					
-Não	17	54,8	18	56,3	0,910 [¥]
-Sim	14	45,2	14	43,7	
Banheiro dentro de casa:					
-Não	10	32,3	7	21,9	0,353 [¥]
-Sim	21	67,4	25	78,1	
Portador de Parasitas Intestinais:					
-Não	22	71,0	22	68,8	0,848 ^v
-Sim	9	29,0	10	31,2	
Renda familiar (R\$):					
-Renda ≤ 360	15	48,4	17	53,1	0,707 [¥]
-De 361 a 2000s	16	51,6	15	46,9	
Renda <i>per capita</i> :					
< 0,3 salários mínimos	15	48,4	21	65,6	0,170 [¥]
≥ 0,3 salários mínimos	16	51,6	11	34,4	

*Teste do qui-quadrado

£Teste exato de Fisher

5.2 Avaliação hematológica à admissão

Anemia grave com hemoglobina abaixo de 7g/dl foi observada em quatro crianças (6,3%), sendo apenas uma no grupo 2. A classificação da gravidade da anemia não apresentou diferença entre os grupos ($p=0,404$). 61% das crianças apresentavam anemia leve. A avaliação hematológica à admissão foi similar em ambos os grupos (TABELA 8).

TABELA 8 - Distribuição, antes do tratamento, de variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Valor-p
Dosagem de Hemoglobina:				
-Grupo 1	9,4	1,3	9,8	
-Grupo 2	9,5	1,2	9,7	0,753 [¥]
Hematócrito:				
-Grupo 1	29,5	3,7	29,4	
-Grupo 2	29,6	3,0	29,9	0,858 [¥]
Volume Corpuscular Médio:				
-Grupo 1	64,3	8,4	65,8	
-Grupo 2	67,1	7,5	68,5	0,234 [£]
Hemoglobina Corpuscular Média:				
-Grupo 1	20,6	3,2	20,9	
-Grupo 2	21,5	3,2	21,9	0,286 [¥]
Dosagem de Ferritina:				
-Grupo 1	8,7	2,6	10	
-Grupo 2	9,2	2,8	10	0,531 [£]
RDW				
-Grupo 1	18,9	3,1	18,7	
-Grupo 2	18,1	2,5	17,3	0,230 [¥]

[¥]Teste t Student

[£]Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon

5.3 Níveis de hemoglobina antes do tratamento e possíveis confundidores

Dentre as variáveis analisadas: tempo de aleitamento materno, número de consultas pré-natal, escolaridade materna, renda *per capita* e presença de parasitose intestinal; nenhuma apresentou significância estatística, embora a renda *per capita* demonstre uma tendência (TABELA 9).

TABELA 9 - Associação da dosagem de hemoglobina, antes do tratamento, com potenciais confundidores, num ensaio clínico randomizado, duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Hemoglobina < 9,0 g/dl	Hemoglobina ≥ 9,0 g/dl	Valor-p
Tempo de aleitamento materno exclusivo:			
< 4 meses	8	18	
≥ 4 meses	16	21	0,319 [£]
Número de consultas pré-natais:			
< 6	8	13	
≥ 6	16	26	1,000 [£]
Anos de estudo da mãe:			
≤ 9	20	30	
> 9	4	9	0,391 [¥]
Renda <i>per capita</i>			
< 0,3 salários mínimos	17	19	
≥ 0,3 salários mínimos	7	20	0,087 [£]
Parasitoses intestinas:			
-Presente	7	12	
-Ausente	17	27	0,893 [£]

Teste do qui-quadrado [£]

Teste exato de Fisher [¥]

5.4 Ganho ponderal

Das 63 crianças do estudo, 15 apresentaram perda ponderal, sendo 8 do grupo 1 e 7 do grupo 2. A mediana de incremento ponderal foi de 500g para ambos os grupos, durante o período do estudo, variando de 100 a 1500g e não teve relação com faixa etária. A média de peso inicial foi mais elevada no grupo 1, mas sem significância estatística ($p=0,075$), sendo estatisticamente mais elevada ao final do estudo ($p=0,025$). Dentro de cada grupo não houve diferença entre os pesos inicial e final (TABELAS 10, 11 e 12).

5.5 Resposta terapêutica

A resposta terapêutica foi positiva em ambos os grupos. No entanto, 40 (63,5%) crianças permaneceram com níveis de hemoglobina abaixo do nível de normalidade, sendo 18 do grupo 1 e 22 do grupo 2 ($p=0,382$). Em relação à ferritina, 49 (77,8%) crianças permaneceram com níveis abaixo de 30 µg/l, sendo 22 do grupo

1 e 27 do grupo 2 ($p=0,204$). A resposta terapêutica, de acordo com as variáveis hematológicas encontra-se descrita nas tabelas 10, 11 e 12.

TABELA 10 - Distribuição, depois do tratamento, do peso e das variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável -Grupo	Média	Desvio Padrão	Mediana	Valor-p
Hemoglobina:				
-Grupo 1	10,6	1,3	10,7	
-Grupo 2	10,1	1,3	10,3	0,147 [¥]
Hematócrito:				
-Grupo 1	32,8	3,5	33,2	
-Grupo 2	31,3	3,4	31,6	0,108 [¥]
Volume Corpuscular Médio:				
-Grupo 1	66,6	7,2	68,6	
-Grupo 2	67,1	7,7	68,6	0,801 [¥]
Hemoglobina Corpuscular Média:				
-Grupo 1				
-Grupo 2	21,5	2,9	22,2	
	21,6	3,2	21,7	0,855 [¥]
Dosagem de Ferritina:				
-Grupo 1	23,3	14,7	17,8	
-Grupo 2	19,3	10,9	17,7	0,267 [£]
RDW				
-Grupo 1	21,2	5,1	21,1	
-Grupo 2	19,4	3,2	18,3	0,177 [£]
Peso final				
- Grupo 1	11,7	2,2	11,4	
- Grupo 2	10,5	1,5	10,5	0,025 [¥]

[¥]Teste t Student

[£]Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon

TABELA 11 - Distribuição, antes e depois do tratamento, do peso e das variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado, duplo cego, tratadas com sulfato ferroso (GRUPO 1).

Variável -Parâmetro da Distribuição	Antes do Tratamento	Depois do Tratamento	Valor-p
Hemoglobina:			
-Media	9,4	10,6	0,000 [£]
-Desvio Padrão	1,3	1,3	
-Mediana	9,8	10,7	
Hematócrito:			
-Media	29,5	32,8	0,000 [£]
-Desvio Padrão	3,7	3,5	
-Mediana	29,4	33,2	
Volume Corpuscular Médio:			
-Media	64,3	66,6	0,002 [£]
-Desvio Padrão	8,4	7,2	
-Mediana	65,8	68,6	
Hemoglobina Corpuscular Média:			
-Media	20,6	21,5	0,031 [¥]
-Desvio Padrão	3,2	2,9	
-Mediana	20,9	22,2	
Dosagem de Ferritina:			
-Media	8,7	23,3	0,000 [£]
-Desvio Padrão	2,6	14,7	
-Mediana	10	17,8	
RDW			
-Media	18,9	21,2	0,000 [£]
-Desvio Padrão	3,1	5,1	
-Mediana	18,7	21,1	
Peso			
- Média	11,4	11,7	0,423 [¥]
- Desvio padrão	2,1	2,2	
- Mediana	11,4	11,4	

*Teste *t* Student para Amostras Pareadas[£]Teste Postos Sinalizados de Wilcoxon para Amostras Pareadas

TABELA 12 - Distribuição, antes e depois do tratamento, do peso e das variáveis hematológicas de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado, duplo cego, tratadas com ferro quelato (GRUPO 2).

Variável -Parâmetro da Distribuição	Antes do Tratamento	Depois do Tratamento	Valor-p
Hemoglobina:			
-Media	9,5	10,1	0,000 [¥]
-Desvio Padrão	1,2	1,3	
-Mediana	9,7	10,3	
Hematócrito:			
-Media	29,6	31,3	0,000 [¥]
-Desvio Padrão	3,0	3,4	
-Mediana	29,9	31,6	
Volume Corpuscular Médio:			
-Media	67,1	67,1	0,022 [¥]
-Desvio Padrão	7,5	7,7	
-Mediana	68,5	68,6	
Hemoglobina Corpuscular Média:			
-Media	21,5	21,6	0,031 [¥]
-Desvio Padrão	3,2	3,2	
-Mediana	21,9	21,7	
Dosagem de Ferritina:			
-Media	9,2	19,3	0,000 [£]
-Desvio Padrão	2,8	10,9	
-Mediana	10	17,7	
RDW			
-Media	18,1	19,4	0,000 [¥]
-Desvio Padrão	2,5	3,2	
-Mediana	17,3	18,3	
Peso			
-Media	10,5	10,5	0,759 [¥]
-Desvio Padrão	1,9	1,5	
-Mediana	10,4	10,5	

*Teste *t* Student para Amostras Paredadas

£Teste Postos Sinalizados de Wilcoxon para Amostras Paredadas

As medianas de incremento de hemoglobina e de ferritina foram mais elevadas no grupo do sulfato ferroso, mas sem significância estatística. Das 63 crianças, 10 (15,9%) apresentaram diminuição nos níveis iniciais de hemoglobina, sendo 7 do grupo 2. Com relação a faixa etária houve uma tendência de um maior incremento de hemoglobina nas crianças acima de 24 meses (TABELA 13 e GRÁFICOS 1 e 2).

TABELA 13 - Distribuição do incremento de hemoglobina e ferritina de crianças incluídas num ensaio clínico randomizado, duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Variável	Mediana	Min e Max	Valor-p
Hemoglobina:			
-Grupo 1	1,0	0,1 - 5,4	
-Grupo 2	0,8	0,1 - 2,0	0,280 [¥]
Hemoglobina:			
≤ 24 meses de idade	0,8	0,1 - 2,7	
> 24 meses de idade	1,2	0,2 - 5,4	0,058 [¥]
Ferritina:			
-Grupo 1	12,2	0,1 - 55,8	
-Grupo 2	8,0	0,1 - 38,7	0,141 [£]
Ferritina:			
≤ 24 meses de idade	8,3	0,1 - 49	
> 24 meses de idade	13,9	0,1 - 55,8	0,152 [£]

Teste de Mann-Whitney[¥]

Teste t de Student[£]

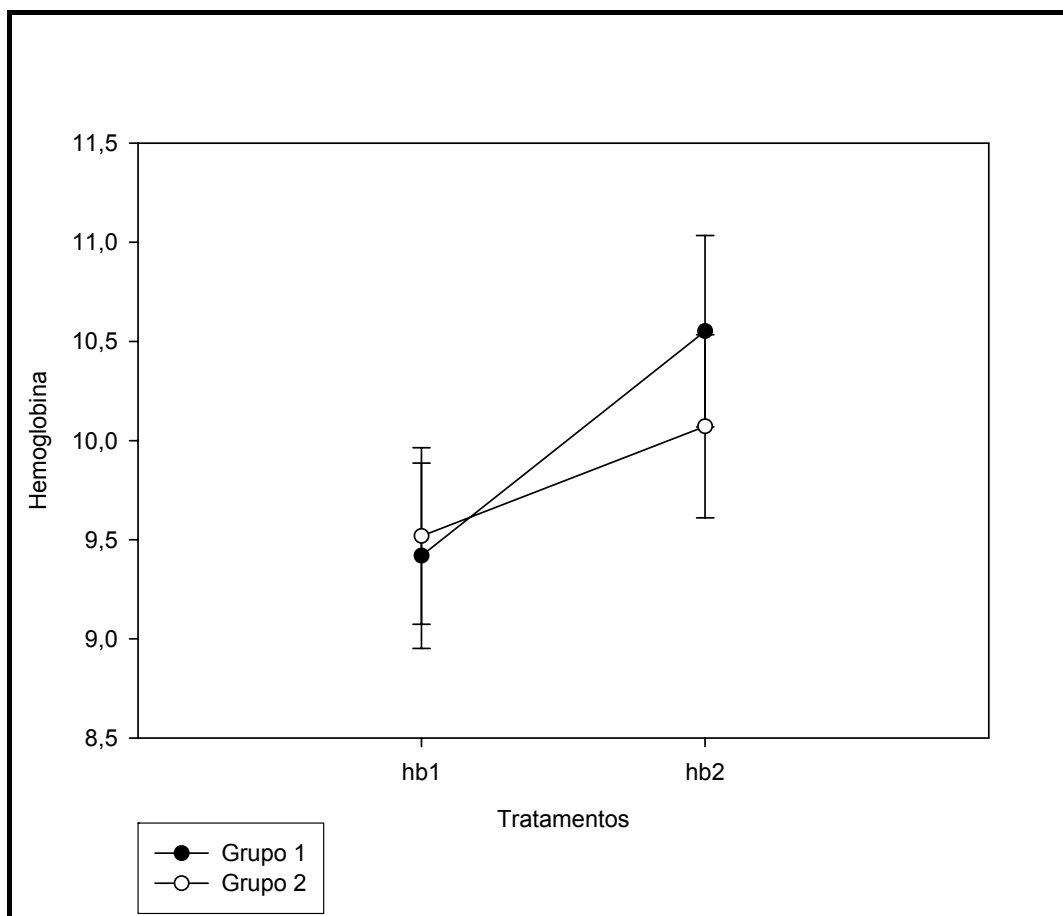


GRÁFICO 1 – Dosagem de hemoglobina de uma amostra de crianças com anemia, antes e depois de serem tratadas com sulfato ferroso ou ferro quelato.

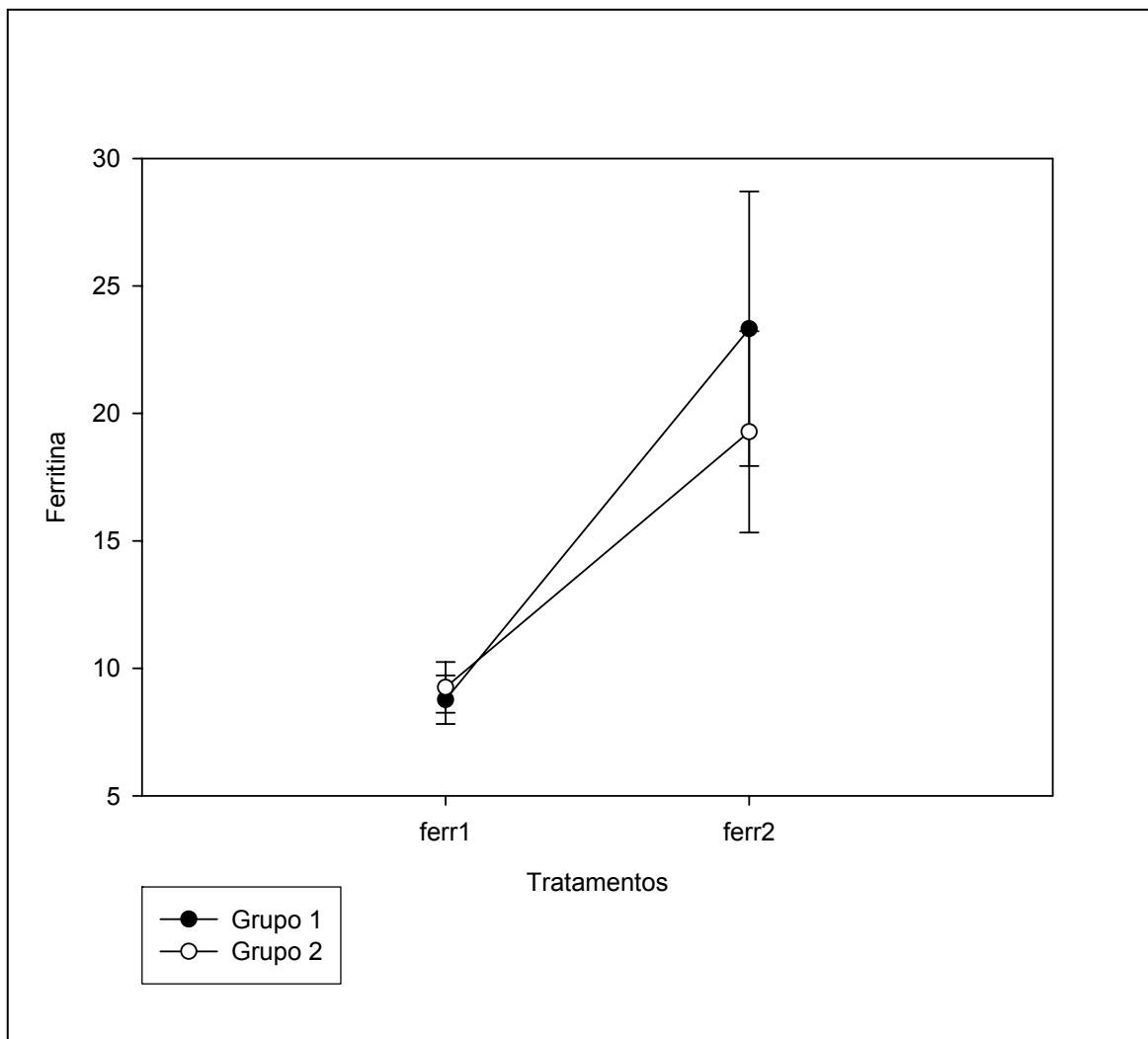


GRÁFICO 2 – Dosagem de ferritina de amostra de crianças portadoras de anemia, antes e depois de serem tratadas com sulfato ferroso ou ferro quelato.

5.6 Efeitos adversos

Na avaliação do décimo quarto dia de tratamento, 23/53 (43,4%) crianças apresentaram efeito adverso, e 26/60 (43,3%) no vigésimo oitavo dia. Diarréia foi o efeito adverso mais freqüente durante o tratamento. Não foi observado nenhum efeito adverso grave. Náusea, na avaliação do décimo quarto dia, foi o único efeito adverso que mostrou diferença estatística entre os grupos, sendo mais referido no grupo do sulfato ferroso (TABELAS 14 e 15).

TABELA 14 - Ocorrência de efeitos adversos, após 14 dias de tratamento, entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Efeito Adverso	Grupo 1 (N=31)		Grupo 2 (N=32)		Valor-p
	N	%	N	%	
Qualquer Efeito:					
-Ausente	13	50,0	16	59,3	
-Presente	13	50,0	11	40,7	0,498 [£]
Diarréia:					
-Ausente	19	73,1	19	70,4	
-Presente	7	26,9	8	29,6	0,827 [£]
Vômitos:					
-Ausente	22	84,6	26	96,3	
-Presente	4	15,4	1	3,7	0,192 [¥]
Náuseas:					
-Ausente	20	76,9	26	96,3	
-Presente	6	23,1	1	3,7	0,050 [¥]
Cólicas:					
-Ausente	25	96,2	26	96,3	
-Presente	1	3,8	1	3,7	1,000 [¥]
Constipação:					
-Ausente	26	100,0	25	92,6	
-Presente	0	0,0	2	7,4	0,491 [¥]
Erupção Cutânea:					
-Ausente	25	96,2	26	96,3	
-Presente	1	3,8	1	3,7	1,000 [¥]
Tomou alguma medicação por causa de Efeitos Adversos [§] :					
-Não	24	92,3	24	88,9	
-Sim	2	7,8	3	11,1	1,000 [¥]

[£]Teste do qui-quadrado

[¥]Teste exato de Fisher

[§]Dois pacientes tomaram Anti-histamínico, dois tomaram SRO e 1 tomou Laxativo.

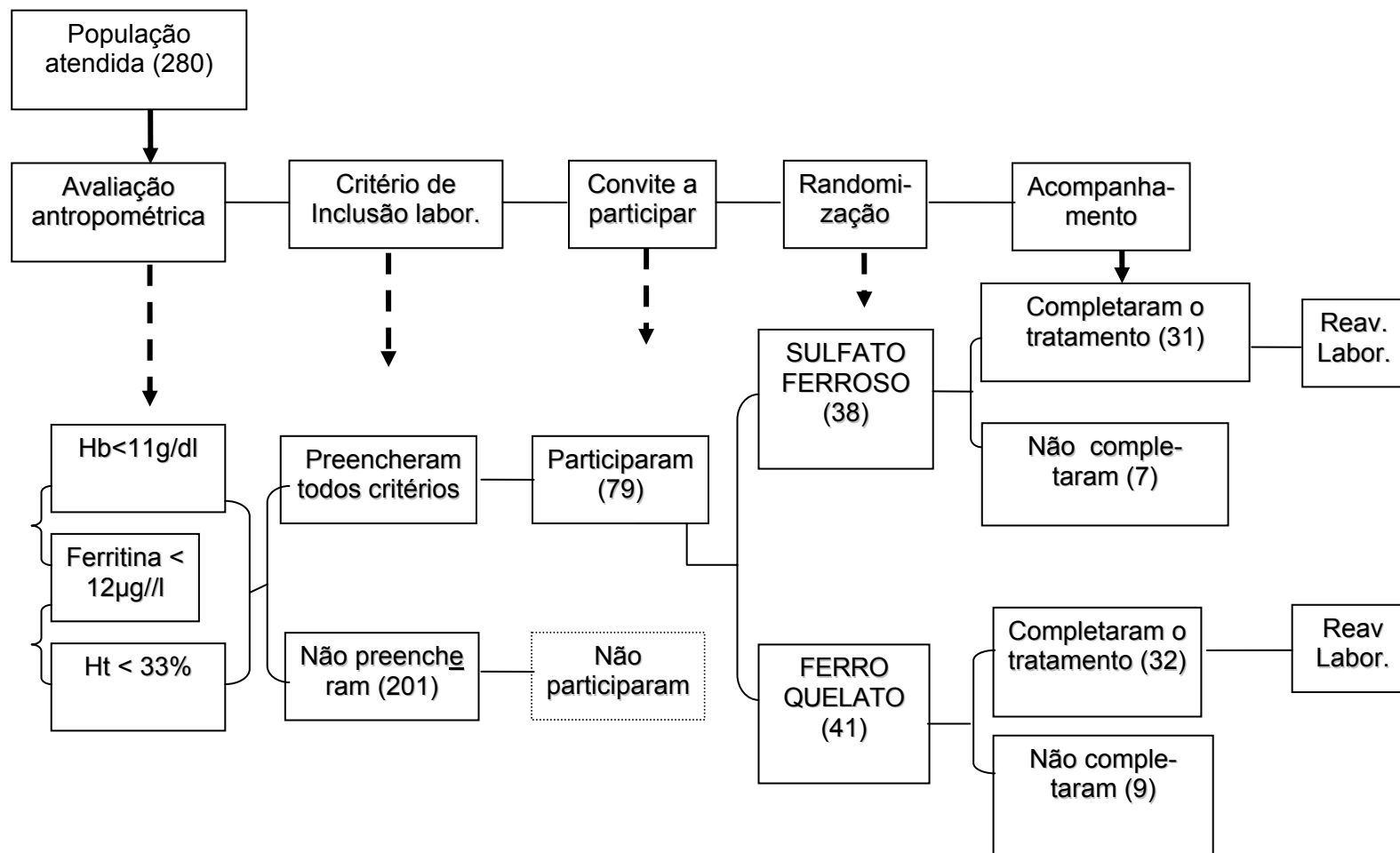
TABELA 15 - Ocorrência de efeitos adversos, após 28 dias de tratamento, entre crianças incluídas num ensaio clínico randomizado e duplo cego, para tratamento de anemia com sulfato ferroso e ferro quelato.

Efeito Adverso	Grupo 1 (N=31)		Grupo 2 (N=32)		Valor-p
	N	%	N	%	
Qualquer Efeito:					
-Ausente	16	53,3	18	60,0	
-Presente	14	46,7	12	40,0	0,602 [£]
Diarréia:					
-Ausente	19	63,3	23	76,7	
-Presente	11	36,7	7	23,3	0,260 [£]
Vômitos:					
-Ausente	28	93,3	28	93,3	
-Presente	2	6,7	2	6,7	1,000 [¥]
Náuseas:					
-Ausente	29	96,7	30	100,0	
-Presente	1	3,3	0	0,0	1,000 [¥]
Cólicas:					
-Ausente	29	96,7	30	100,0	
-Presente	1	3,3	0	0,0	1,000 [¥]
Constipação:					
-Ausente	30	100,0	29	96,7	
-Presente	0	0,0	1	3,3	1,000 [¥]
Erupção Cutânea:					
-Ausente	29	96,7	27	90,0	
-Presente	1	3,3	3	10,0	0,612 [¥]
Tomou alguma medicação por causa de Efeitos Adversos [§] :					
-Não	28	93,3	28	93,3	
-Sim	2	6,7	2	6,7	1,000 [¥]

[£]Teste do qui-quadrado

[¥]Teste exato de Fisher

[§]Dois pacientes tomaram Anti-histamínico, dois tomaram SRO e 1 tomou Paracetamol.



QUADRO 3 – Fluxograma do ensaio clínico

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O grau de desenvolvimento de um povo pode ser medido através da avaliação de sua condição de saúde. A anemia ferropriva, conhecida como “fome oculta”, persiste como problema mundial de saúde pública, atingindo principalmente os países pobres, mas também presente nos países desenvolvidos. É resultante de fatores determinantes como: condições de moradia, saneamento, educação, alimentação, distribuição de renda e acesso aos serviços de saúde. (WHO, 2001; OSÓRIO, 2002).

Analisando a estatística carencial brasileira, dados disponíveis citados na publicação oficial mais recente do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005), o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) apontou uma prevalência nacional de anemia ferropriva em torno de 67,6% para os menores de 24 meses, com variações regionais. A elevada prevalência encontrada, sobretudo no Nordeste, continua sendo alvo de estudos pela estreita relação com a pobreza, e por estar associada a um grau elevado de desnutrição. Em Pernambuco, Lima *et al.* (2006) verificaram 73,5% de lactentes aos 12 meses de idade com anemia e Oliveira, Osório e Raposo (2007), estudando um grupo na faixa etária de 6 a 49 meses, encontraram 40,6% de crianças anêmicas.

No Ceará, em 1995, Soares *et al.* (2000) observaram uma prevalência de 60% de anemia em crianças menores de um ano de idade, freqüentadoras de creches assistidas pelo Fundo Cristão para Crianças (FCC) e residentes em dois bairros da periferia da capital. No presente estudo, a freqüência de anemia para crianças menores de 36 meses de idade, atendidas em uma Unidade Básica de Saúde, foi de 61,1%, similar ao estudo descrito acima, demonstrando que não houve mudança nesse perfil, apesar da redução da mortalidade infantil no Estado ter reduzido de 39 para 20 por 1000, no período de 1999 a 2004, com o incentivo do selo UNICEF (BRASIL, 2006).

As condições sócio-econômicas interferem sobremaneira na incidência da anemia ferropriva, principalmente por limitar a oferta de alimentos ricos em ferro devido seu elevado custo (BOUTRY; NEEDLMAN, 1996).

Avaliando a população participante (63/79) deste estudo, observou-se que apesar de mais de 90% receber água encanada em casa, 56,3% não possuem esgoto sanitário e 57,1% das crianças vivem em lares com renda *per capita* inferior a 0,3 salários mínimos. Silva, Priore e Franceschini (2007), em estudo realizado em Viçosa-MG, com lactentes de 6 a 12 meses de idade, demonstraram uma chance de 2,54 vezes maior de anemia naqueles cujas famílias possuíam renda *per capita* inferior a 0,5 salários mínimos.

Enfraquecimento da renda familiar e limitação de informação e do conhecimento na aquisição de uma alimentação saudável, mais rica em ferro e apropriada às crianças, pode ser a provável explicação para a diferença estatística ($p=0,034$) encontrada entre as mães que não trabalham fora de casa e o aumento na prevalência de anemia neste estudo, apesar do pequeno percentual de analfabetismo encontrado (2,5%) entre as mães.

A presença de parasitose intestinal, como reflexo das condições higiênico-sanitárias inadequadas foi observada em 30,5% das crianças, resultado discordante dos encontrados por Scuarcialupi (2003), realizado em São Paulo com crianças na mesma faixa etária, residentes em comunidades de baixa renda, em que todas apresentavam protoparasitológico negativo. Para Rodrigues *et al.* (1997), é evidente a pouca importância da verminose na etiologia da anemia ferropriva em crianças.

A desnutrição em geral está associada à anemia. Neste estudo, foram excluídas preliminarmente crianças com desnutrição de moderada a grave, verificou-se um percentual de 27% de desnutrição leve, similar ao estudo de Brunken, Guimarães e Fisberg (2002), que encontraram uma prevalência de 22,7% de desnutrição em crianças de creches públicas com anemia carencial.

No presente estudo, tentou-se obter dados sobre idade gestacional, pré-natal e peso ao nascer e as prováveis repercussões no aparecimento mais precoce

da anemia. Observou-se que a quase totalidade das mães (93,6%) realizou pré-natal, com mais de 70% considerado adequado, em ambos os grupos, mas não conseguimos dados concretos sobre idade gestacional, pela falta do cartão no momento da consulta.

A taxa de baixo peso ao nascer (<2.500g) encontrada nesta pesquisa foi de 6,3%, à semelhança do encontrado por Neuman *et al.* (2000) em Santa Catarina (7,8%), sendo considerada baixa quando comparada com a média nacional, em torno de 10% (SOUZA, 2002), e em ambos os estudos, não foi encontrada associação com a anemia. Diferente de Uchimura *et al.* (2003) que encontrou baixas concentrações de hemoglobina entre crianças de baixo peso ao nascer. A singularidade desta observação é justificada pelos relatos encontrados na literatura reforçando a relação direta existente entre anemia grave materna e efeitos adversos ao concepto. Mas, Souza (2002) trabalhando com gestantes anêmicas encontraram relação inversa entre hemoglobina materna e peso fetal ao nascimento, justificando que somente as alterações bruscas nas concentrações de hemoglobina materna acarretam resultados desfavoráveis para o concepto, principalmente baixo peso. Embora que, na evolução das concentrações de hemoglobina, Uchimura *et al.* (2003) tenham observado uma recuperação materna em dois meses pós-parto, as crianças de baixo peso ao nascer tiveram uma probabilidade triplicada (OR=3,03) de ser anêmica quando comparada àquelas de peso superior a 2.500g.

A anemia ferropriva por ser uma condição nutricional acomete, em particular, as crianças menores de 24 meses de idade, período em que o crescimento e desenvolvimento encontram-se acelerados e as necessidades de ferro aumentadas. Nessa fase a dieta é predominantemente láctea e a introdução dos alimentos de transição, em geral, não é feita de forma adequada. (OSÓRIO, 2000; SILVA; GIULIANI; AERTS, 2001). A média de idade das crianças com anemia deste estudo foi de $17,8 \pm 8,6$ meses, com 79,5% delas com menos de 24 meses.

A ocorrência de anemia ferropriva nessa faixa etária deve-se principalmente à baixa densidade de ferro na dieta, devido a introdução precoce do leite de vaca associado ao esgotamento de ferro das reservas corporais (SICHIERI; SZARFARC; MONTEIRO, 1988; GIUGLIANI; VICTORA, 2000). Neste estudo,

apesar de não ter sido avaliado o recordatório alimentar, a maioria das crianças (83,5%) com anemia recebeu aleitamento materno exclusivo em algum momento de suas vidas, com tempo médio de aleitamento de $5,4 \pm 2,8$ meses, provavelmente com reserva de ferro adequada para suprir suas necessidades fisiológicas, desde que a alimentação de transição oferecesse quantidades adequadas de ferro.

Este estudo não pôde aferir o efeito protetor do tempo de aleitamento materno exclusivo em relação à anemia e nas crianças anêmicas este tempo não apresentou relação com a intensidade da mesma.

Silva, Priore e Franceshini (2007), avaliando lactentes de 6 a 12 meses de idade, não observaram efeito protetor do aleitamento materno exclusivo para anemia, mas o tempo médio de amamentação observado foi de 60 dias, não informando o tempo de amamentação daqueles que receberam leite materno por tempo superior a 2 meses. Sugerem, portanto que a importância deste seja mais evidente em lactentes até o sexto mês de vida.

Para o diagnóstico de anemia ferropriva utilizou-se os níveis hematimétricos de hemoglobina menor que 11g/dl e de ferritina menor que 12 µg/l. No entanto, se considerarmos apenas a ferropenia (ferritina < 30µg/l, seguindo orientação da WHO), 206 crianças (76,3%) apresentavam esta condição, com 35% delas sem anemia, correspondendo às reservas de ferro encontradas naqueles lactentes. É esperado que o lactente apresente uma menor reserva de ferro no organismo; mas nesse estudo, provavelmente foi agravado pelas condições de miséria da população. Neves, Silva e Moraes (2005), avaliando 323 crianças atendidas em um Centro de Saúde – Escola em Belém-PA, encontraram 55,1 % com anemia e apenas 15,3% com depleção dos depósitos de ferritina.

6.1 Eficácia do tratamento

No âmbito da saúde pública, para o tratamento da anemia carencial em crianças, é recomendado a utilização de sais ferrosos, preferencialmente por via oral, por serem de baixo custo e de rápida absorção. Porém a nível populacional, o

tratamento convencional com doses diárias, além de apresentar um reduzido impacto na prevalência da anemia (cerca de 50%), esses sais têm efeitos colaterais, levando a uma baixa adesão das mães ao tratamento. (QUEIROZ; TORRES, 2000).

Em relação à adesão, das 79 crianças portadoras de anemia ferropriva deste ensaio, randomicamente divididas em dois grupos para tratamento com os sais de ferro, obteve-se um percentual de 20,2% de perdas, devido principalmente a mudanças de endereços e esquecimento da mãe em administrar a medicação. Ferreira *et al.* (2003), com o propósito de observar a eficácia do esquema semanal de tratamento proposto pelo MS, e utilizando o sulfato ferroso em dose padrão de 50 mg de ferro elementar a lactentes de Caruaru (zona do agreste pernambucano), encontraram 21,8% de perdas, atribuídas a mudanças de endereços, abandono do tratamento e não adesão à coleta de sangue.

Torres *et al.* (1994), obtiveram 50% de baixa adesão das mães, referindo não administração do medicamento por esquecimento, além de verificarem uma associação com baixo vínculo mãe/filho e baixo nível sócio-cultural e econômico. Neste estudo, nenhuma das variáveis relacionadas à mãe teve relação com o abandono do estudo.

Scuarcialupi (2003), em estudo com crianças de comunidade de baixa renda atendidas em ambulatório-escola na cidade de São Paulo-SP, observou que somente 52,5% das mães administravam a medicação, sais ferrosos, corretamente. Estudo realizado na mesma cidade por Szarfarc, Stefanini e Lerner (1995), para avaliação da efetividade de tratamento com sulfato ferroso no primeiro ano de vida, demonstraram que apenas 31% das mães ofereceram regularmente o suplemento à criança. Os autores ressaltaram que o não comparecimento ao serviço de saúde para puericultura foi o fator mais importante para justificar a ineficácia do programa.

Para Assao *et al.* (2004), a maior dificuldade da utilização da suplementação medicamentosa com ferro, seja como medida de tratamento ou prevenção é a fraca adesão, devida principalmente aos efeitos adversos das drogas (principalmente diarreia) ou ao longo período de tratamento (SZARFARC, STEFANINI; LERNER, 1995; BATISTA-FILHO; FERREIRA, 1996). Nesta pesquisa,

obtiveram-se 43,4% de efeitos adversos até o 14° dia de tratamento, e 43,3% no 28° dia, sendo a diarreia o mais observado, seguido de náuseas, e este último efeito tendendo a ser mais freqüente no grupo do sulfato ferroso ($p=0,050$).

Pesquisas têm sido realizadas com o propósito de avaliar a melhor resposta ao tratamento da anemia ferropriva utilizando-se doses menores e intermitentes, com base não somente na diminuição dos efeitos adversos da droga, mas também na melhor resposta fisiológica relacionada às necessidades nutricionais de ferro. Lima *et al.* (2006) compararam incrementos de hemoglobina de acordo com o grau de anemia, após realizar tratamento semanal com 45 mg de ferro elementar com sulfato ferroso por 6 meses, em lactentes de 12 meses de idade, e observaram que 28,2% das crianças apresentavam anemia moderada/grave ($Hb < 9,0$ g/dl). O incremento de hemoglobina foi maior para este grupo (2,5 g/dl) quando comparado ao das crianças com anemia leve ($p < 0,001$), podendo ser explicado pela relação inversa existente entre absorção e reserva corporal de ferro. Monteiro *et al.* (2002), não verificaram uma boa resposta com o mesmo esquema de tratamento em São Paulo, sugerindo que esse tipo de intervenção funciona melhor como instrumento de prevenção.

Em relação ao tipo de intervenção, resultados semelhantes foram encontrados por Souza (2002) com gestantes anêmicas, não recomendando o esquema semanal de tratamento pela modéstia de seus resultados (27,1% de cura e 41,6% de fracasso terapêutico), ao passo que no esquema diário, obteve 47,0% de cura e apenas 2,0% de fracasso terapêutico, não fosse os 28,6% de não adesão por conta dos efeitos adversos indesejáveis.

Segundo Dallman (1996), um mês é duração apropriada para o ensaio terapêutico, pois esse período representa aproximadamente um terço da recuperação da anemia. Um acréscimo de 1,0 g/dl nos níveis de hemoglobina ou até um valor acima do limite inferior da faixa referente à normalidade é considerada resposta terapêutica.

Avaliando-se a resposta terapêutica deste ensaio para ambos os grupos pelos níveis de hemoglobina, 63,5% das crianças não tiveram seus níveis

normalizados, provavelmente pelo curto tempo de tratamento. No entanto, observou-se um incremento de 1,0 g/dl (0,1 - 5,4g/dl) e de 0,8 g/dl (0,1 -2,0g/dl), para as crianças em uso de sulfato ferroso e ferro quelato respectivamente, sem significância estatística ($p=0,280$). Apenas foi notado uma leve tendência favorável a um melhor incremento nos níveis de hemoglobina (1,2g/dl) para a faixa etária entre os maiores de 24 meses ($p=0,058$), indicando uma possível relação direta entre melhor resposta terapêutica e faixa etária; fato também observado por Monteiro *et al.* (2002) ao tratar crianças entre 6 e 59 meses de idade. A explicação para essa ocorrência pode ser encontrada na menor velocidade de crescimento nessa faixa etária, na possibilidade da somação do efeito da medicação a uma alimentação mais rica em ferro, de melhor aceitação e com menor frequência de mamadeira.

Pineda e Ashmead (2001) na Guatemala, em ensaio clínico com sulfato ferroso e ferro quelato, nas mesmas doses e tempo de tratamento deste estudo, observaram maior incremento dos níveis de hemoglobina para o segundo grupo, sem significância estatística. Entretanto, os níveis de ferritina apresentaram incremento estatisticamente significativo ($p<0,05$), para as crianças em tratamento com ferro quelato. Nesta pesquisa, não se observou diferença estatisticamente significativa nos níveis finais de hemoglobina e ferritina entre os dois grupos e a maioria das crianças (77,8%) permaneceu com níveis de ferritina consideravelmente baixos, principalmente para aquelas do grupo do ferro quelato.

Gera *et al.* (2007), na Índia, em revisão sistemática, indicaram que o impacto na resposta hematológica em crianças anêmicas menores de 6 anos idade tratadas com sais de ferro foi maior naquelas que concomitantemente consumiam alimentos fortificados.

Elevada prevalência de anemia nesta comunidade pesquisada evidenciou a necessidade de intervenção medicamentosa, seja com o sulfato ferroso ou ferro quelato em tempo mais prolongado. No entanto, é necessário que os profissionais de saúde trabalhem a questão educativa, reforçando o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida, com orientação na alimentação de transição rica em ferro, adotando, portanto, uma política responsável na rede básica de saúde.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A anemia foi observada em 61,1% da amostra, com 11,1% de moderada/grave, A deficiência de ferro foi observada em 76,6% das crianças.
- O nível de adesão não esteve associado à droga utilizada no tratamento.
- Efeitos adversos foram observados em 43,3% das crianças durante o período de tratamento, sendo referido com maior freqüência no grupo do sulfato ferroso, mas sem significância estatística.
- Não foi observado ganho ponderal durante o período de estudo para ambos os grupos.
- A resposta ao tratamento, com elevação dos níveis de hemoglobina e ferritina, foi positiva em ambos os grupos.
- Não foi observada diferença na resposta terapêutica entre os grupos.
- O tempo de tratamento, 28 dias, não demonstrou ser suficiente, visto que apenas 33 crianças (36,5%) normalizaram os níveis de hemoglobina.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C.A.N.; RICCO, R.G.; DEL CIAMPO, L.A.; SOUZA, A. M.; PINHO, A.P.; OLIVEIRA, J.E.D. Fatores associados a anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares brasileiras. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 229-234, 2004.

ASSAO, T.Y.; SILVA, D.G.; RIBEIRO, L.C.; DEVINCENZI, M.U.; SIGULEM, D.M. A importância do ferro na saúde e nutrição do grupo materno-infantil. **Tema em Nutrição e Alimentação, (Compacta Nutrição)**, São Paulo, v. 3, n. 50, 2004.

ASSIS, A.M.O.; GAUDENZI, E.N.; GOMES, G.; RIBEIRO, R.C.; SZARFARC, S.C.; SOUZA, S.B. Níveis de hemoglobina, aleitamento materno e regime alimentar no primeiro ano de vida. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 543-551, 2004.

ASHMEAD, H.D. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, Caracas, v. 51, n. 1, 2001.

ASHMEAD, S.D. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, Caracas, v. 51, n. 1, p. 7-12, mar. 2001. Suplemento,1.

BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L.O.C. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, 1996.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, n. 19, p. 181-91, 2003. Suplemento, 1.

BEARD, J.L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D.J. Iron metabolism: a comprehensive review. **Nutr. rev.**, v. 54, n. 10, p.295-317, 1996.

_____. A deficiência de ferro causa baixo peso ao nascimento, prematuridade, anemia e mortalidade no início da infância? Deficiência de micronutrientes nos primeiros meses de vida. **Nestlé Nutrition Workshop Series. Pediatric Program**, Dubai, v. 52, p. 21-22, 2002.

_____; MURRAY-KOLB, L.; ROSALES, F.J.; SOLOMOUS, N.W.; ANGELILLI, M.L. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total body iron

stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. **American J Clinical Nutrition**, v. 84, n. 6, p. 1498-1505, 2006.

BOUTRY, M.; NEEDLMAN, R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. **Pediatrics**, v. 98, n. 6, p. 1138-42, 1996.

BOVELL-BENJAMIN, A.C.; VITERI, F.E.; ALLEN, L.H. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. **American J Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, 1563-69. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 28p.

BRASIL. UNICEF. Equidade na Infância e Adolescência. Desnutrição-Ameaça à Saúde [on line]. p. 41-51. Disponível em: <<http://www.deinfo.info/galleries/brasilchidequity/primeira.htm>>. Acesso em: 19 set. 2006

BRICKS, L.F. Anemia ferropriva. In: _____ **Diagnóstico laboratorial em pediatria**. São Paulo: Sarvier, 2000. p. 276-278.

BRITO, L.L.; BARRETO, M.L.; SILVA, R.C.R.; ASSIS, A.M.O.; REIS, M.G.; PARRAGA, I.; BLANTON, R.E. Fatores de risco para anemia por deficiência de ferro em crianças e adolescentes parasitados por helmintos intestinais. **Rev. Panam. Salud Publica/ Pam. Am. J. Public Health**, v. 14, n. 6, p. 422-431, 2003.

BRUNKEN, G.S.; GUIMARÃES, L.V.; FISBERG, M. Anemia em crianças menores de 3 anos que freqüentam creches públicas em período integral. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 78, n.1, p.50-56, 2002.

CALADO, R.T.; ALBERTO, F.L.; FALCÃO, R.P. Anemia ferropriva e os distúrbios do metabolismo do ferro. In: ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P. PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 213-221.

CARDOSO, M.A.; PENTEADO, M.V.C. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 231-240, 1994.

COPLIN, M; LEICHTMANN, G; LASHNER, B. Tolerability of iron: A comparison of bis-glycino iron II and ferrous sulfate. **Clinical therapeutics**, v. 13, n. 5, p. 606-612, 1991.

D'AGOSTINO, R.B.; BALANGER, A; D'AGOSTINO JR, RB. A suggestion for using powerful and informative tests of normality. **The American Statistician**, v. 44, p. 316-321, 1990.

DALLMAN, P.R. Iron deficiency and the immune response. **Am. J. Clinical Nutrition**, v.46, p.329-334, 1987.

_____. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro no lactente e na criança pequena. **Anais Nestlé**, v.52, p.18-24, 1996.

DEVINCENZI, M.U.; RIBEIRO, L.C.; SIGULEM, D.M. Anemia Ferropriva na primeira infância I. **Compacta Nutrição**, São Paulo, v.1, n.1, p. 5 -17, 2000.

DOLINSKY, M.; RAMALHO, A. Deficiência de vitamina A: Uma revisão atualizada. **Compacta Nutrição**, São Paulo, v. 4, n. 2, p.1-18, 2003.

ENGSTROM, E.M.; CASTRO, I.R.R.; AZEVEDO, A.M.F.; SILVA, C.S.; MONTEIRO, C.A. Prevalência de anemia em escolares da rede pública do ensino fundamental da cidade do Rio de Janeiro, 1999. **Rev. Saúde em Foco/Informe Epidemiológico em Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, n. 22, 2001.

FERRAZ, I.S.; DANELUZZI, J.C.; VANNUCCHI, H.; JORDÃO JR., A.A.; RICCO, R.G.; DEL CIAMPO, L.A.; MARTINELLI JR., C.E.; ENGELBERG, A.A.D.; BONILHA, L.R.C.M.; CUSTÓDIO, V.I.C. Prevalência da carência de ferro e sua associação com a deficiência de vitamina A em pré-escolares. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 169-174, 2005.

FERREIRA, H.S.; ASSUNÇÃO, M.L.; VASCONCELOS, V.S.; MELO, F.P.; OLIVEIRA, C.G.; SANTOS, T.O. Saúde de populações marginalizadas:desnutrição, anemia e enteroparasitoses em crianças de uma favela do "movimento dos sem teto",Maceió, Alagoas. **Rev. Bras. Saúde Materno-infantil**, Recife, v. 2, n. 2, p. 177-185, 2002.

FREIRE, W. B. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America-WHO. **Nutrition Reviews**, v. 55, n. 6, p. 183-188, 1997.

GARCIA-CASAL, M. N.; LAYRISSE, M. The effect of change in pH on the solubility of iron bis-glycinate chelate and other iron compounds. **Archivos Latinoamericanos de Nutrição**, Caracas, v. 51, n. 1, p. 35-36, 2001.

GERA, T; SACHDEV, H.P.; NESTEL, P; SACHDEV, S.S. Effect of iron supplementation on haemoglobin response in children: systematic review of randomized controlled trials. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 44, n. 4, p. 468-486, 2007.

GIORGINI, E.; FISBERG, M; DE PAULA, R.A.C.; FERREIRA, A.M.A.; VALLE, J; BRAGA, J.A.P. The use of sweet rolls fortified with iron bis-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, Caracas, v. 51, n.1, p. 48-53, 2001.

GIUGLIANI, E.R.J.; VICTORA, C.G. Alimentação complementar. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 76, p. 253-262, 2000. Suplemento, 3.

GOODMAN, G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro, Mcgraw-Hill Interam, 1991.

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

HERTRAMPF, E.; OLIVARES, M. Iron amino acid chelates. **Inter. J. Vitam. Nutri. Res.**, v. 6, n. 74, p. 435-443, 2004.

JEPPSEN, R.B. Toxicology and safety of ferrochel and other iron amino acid chelates. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, Caracas, v.51, n.1. 2001.

LACERDA, E.; CUNHA, A.J. Anemia ferropriva e alimentação no segundo ano de vida no Rio de Janeiro, Brasil. **Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health**, Washington, v. 9, n. 5, p. 294-301, 2001.

LEAL, L P; OSÓRIO, M.M. Validação e reprodutibilidade de sinais clínicos no diagnóstico de anemia em crianças. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 565-572, 2005.

LESSA, A.C.; DEVINCENZI, M.U.; SIGULEM, D.M. Comparação da situação nutricional de crianças de baixa renda no segundo ano de vida, antes e após a implantação de programa de atenção primária à saúde. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 505-514, 2003.

LEVY-COSTA, R.B.; MONTEIRO, C.A. Consumo de leite de vaca e anemia na infância no município de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 6, p. 797-803, 2004.

LIMA, A.C.V.M.S; LIMA, M.C.; GUERRA, M.Q.F.; ROMANI, S.A.M; EICKMANN, S.H.; LIRA, P.I.C. Impacto do tratamento semanal com sulfato ferroso sobre o nível de hemoglobina, morbidade e estado nutricional de lactentes anêmicos. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 6, p. 452-457, 2006.

LOZOFF, B.; BRITTENHAM, G.; WOLF, AW. The effects of iron deficiency anemia and iron therapy on infant developmental test performance. **Pediatrics**, v. 79, p. 981-995, 1987.

LOZOFF, B.; JIMENEZ, E.; HAGEN, J.; MOLEEN, E.; WOLF, A. Poorer Behavioral and Developmental outcome more than 10 years treatment for iron deficiency in infancy. **Pediatrics**, v. 105, n. 4, 2000.

LOZOFF, B.; DE ANDRACA, I.; CASTILLO,M; SMITH,J.B.; WALTER,T; PINO,P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. **Pediatrics**, v. 112, n. 4, p. 846-854, 2003.

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

MONTEIRO, C.A.; SZARFARC, S.C.; BRUNKEN, G. S; GROSS, R.; CONDE, W.L. A prescrição semanal de sulfato ferroso pode ser altamente efetiva para produzir níveis endêmicos de anemia na infância. **Rev. bras. Epidemiol, São Paulo, Rev. Brás. Epidemio**, v. 5, n. 1, p. 71-83, 2002.

MORAIS, M.B.; ALVES, M.S.; FAGUNDES-NETO, U. Estado nutricional de crianças índias terenas: evolução do peso e estatura e prevalência atual de anemia. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, p. 383-389, 2005.

NEUMAN, N.A.; TANAKA, O.Y.; SZARFARC, S.C.; GUIMARÃES, P.RV.; VICTORA, C.G. Prevalência e fatores de risco para anemia no Sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 56-63, 2000.

NEVES, M.B.P.; SILVA, E.M.K.; MORAIS, M.B. Prevalência e fatores associados à deficiência de ferro em lactentes atendidos em um centro de saúde-escola em Belém, Pará, Brasil. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1911-1918, 2005.

OLIVARES, M; PIZARRO, F.; PINEDA,O.; NAME J.J; HERTRAMPF, E.; WALTER, T. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycinate chelate bioavailability in human. **American Society for Nutritional Science Review**. v. 13, p. 1407-1411, 1997.

OLIVARES, M; PIZARRO, F. Bioavailability of iron bis-glycinate chelate in water. **Archivos Latinamericanos de Nutricion**, Caracas, v. 51, n. 1, 2001.

OLIVEIRA, H.P. **Hematologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: s.n. 1988.

OLIVEIRA, M.A.A.; OSÓRIO, M.M. Consumo de leite de vaca e anemia ferropriva na infância. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, p. 361-367, 2005.

OLIVEIRA, M.A.A.; OSÓRIO, M.M.; RAPOSO, M.C.F. Fatores socioeconômicos e dietéticos de risco para a anemia em crianças de 6 a 59 meses de idade. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 39-46, 2007.

OLIVEIRA, R.S.; DINIZ, A.S.; BENIGNA, M.J.C.; MIRANDA-SILVA, S.M.; LOLA, M.M.; GONÇALVES, M.C.; ASCIUTTI-MOURA, L.; RIVERA, M.A.; SANTOS, M.P. Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré-escolares da Paraíba. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 26-32, 2002.

ORELLANA, J.D.Y.; COIMBRA JR., C.E.A.; LOURENÇO, A.E.P.; SANTOS, R.V. Estado nutricional e anemia em crianças Suruí, Amazônia, Brasil. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 383-388, 2006.

OSÓRIO, M. M.; LIRA, I.C.; BATISTA-FILHO, M. Prevalence of anemia in children 6 – 59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. **Rev. Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health**, Washington, v. 10, n. 2, p.101-107, 2001.

OSÓRIO, M.M. **Perfil epidemiológico da anemia e fatores associados à hemoglobina em crianças de 6 a 59 meses de idade no estado de Pernambuco**. 210p. Tese (Doutorado em Nutrição) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000.

_____. Fatores determinantes da anemia em crianças. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 269-278, 2002.

PAIVA, A.A.; RONDÓ, P.H.C.; GUERRA-SHINOHARA, E.M. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 421-426, 2000.

PINEDA, O.; ASHMEAD, H.D.J.M; PONCE-LEMUS, C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. **J. Appl. Nutr.**, v. 46, p. 2-11, 1994.

PINEDA, O.; ASHMEAD, H.D.J.M; Effectiveness of treatment of Iron deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. **Nutrition**, v. 17, n. 5, p. 381-384, 2001.

QUEIROZ, S.S.; TORRES, M.A.A. Anemia ferropriva na infância. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 76, S. 298-S304, 2000. Suplemento, 3.

RIBEIRO, L.C. **Anemia ferropriva na primeira infância**: controle e prevenção com doses intermitentes de ferro quelato glicinato. São Paulo, 2001. 65 p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2001.

RODRIGUES, C.R.M; MOTTA, S.S; CORDEIRO, A.A; LACERDA, E.M.; REICHENHEIM, M.E. Prevalência de anemia ferropriva e marcadores de risco associados em crianças entre 12 e 18 meses de idade atendidas nos ambulatórios do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 3, p.189-194, 1997.

ROSENFELD, R. Alterações eritrocitárias. In: _____. **Diagnóstico laboratorial em pediatria**. São Paulo: Sarvier. 2000. p. 26-38.

SANTOS, C.D.; SANTOS, L.M.P.; FIGUEIROA, J.N.; MARROQUIM, P.M.G.; OLIVEIRA, M.A.A. Anemia em escolares da primeira série do ensino fundamental da rede pública de Maceió, Alagoas, Brasil. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1757-63., nov./dez., 2002.

SANTOS, M.M. **Eficácia das intervenções com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato no tratamento da anemia nutricional ferropriva em escolares do município de Teresina**. 2003. 108 p. Tese (Doutorado em Nutrição) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.

SAZAWAL, S.; DHINGRA, U.; DHINGRA, P.; HIREMATH, G.; *et al*. Effects of fortified milk on morbidity in Young children in North Índia: community based, randomized, double masked placebo controlled trial. **BMJ**, v. 334, p. 140-150, 2007.

SBP. Departamento de Nutrologia. **Manual de orientação**: alimentação do pré-escolar, alimentação do escolar, alimentação do adolescente, alimentação na escola. 65p. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2006.

SCUARCIALUPI, M.I.P.C. **Avaliação de dois esquemas terapêuticos em crianças portadoras de anemia ferropriva**. 2003. 99 p. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2003.

SHAYEGHI, M. *et al.* Identification of na Intestinal Heme Transporter. **Cell**, v. 122, p. 789-801, 2005.

SICHERI, R.; SZARFARC, S.C.; MONTEIRO, C.A. Relação entre dieta e ocorrência de anemia ferropriva em crianças. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 64, n. 5, p. 169-174, 1988.

SILVA, D.G.; PRIORE, S.E.; FRANCESCHINI, S.C.C. Fatores de risco para anemia em lactentes atendidos nos serviços públicos de saúde: a importância das práticas alimentares e da suplementação com ferro. **J Pediatr**, Rio de Janeiro v. 83, n. 2, p. 149-156, 2007.

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

SOARES, N.T.; GUIMARÃES, A.R.P.; SAMPAIO, H.A.C.; ALMEIDA, P.C.; COELHO, R.R. Estado nutricional de lactentes em áreas periféricas de Fortaleza. **Rev. Nutr.**, Campinas, SP, v. 13, n. 2, p. 99-106, 2000.

SOUZA, A.I. **Estudo comparativo da efetividade de três esquemas de tratamento de anemia em gestantes utilizando sulfato ferroso**. 2002. 93 p. Tese (Doutorado em Nutrição) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2002.

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

SPINELLI, M.G.N.; SOUZA, J.M.P.; SOUZA, S.B.; SESOKO, E.H. Confiabilidade e validade da palidez palmar e de conjuntivas como triagem de anemia. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 404-408, 2003.

SZARFARC, S.C.; STEFANINI, M.L.R.; LERNER, B.R. Anemia Nutricional no Brasil. **Cadernos de Nutrição**, v. 9, p. 5-24, 1995.

SZARFARC, S.C.; CASSANA, L.M.N.; FUJIMORI, E.; GUERRA-SHINOHARA, E.M.; OLIVEIRA, I.M.V. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 51, n. 1, 2001. Suplemento,1.

TORRES, M.A.A.; SATO, K.; JULIANO, Y.; QUEIROZ, S.S. Anemia em crianças menores de dois anos, atendidas nas unidades básicas de saúde no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 290-294, 1994.

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

TOURET, N., MARTIN-OROZCO, N. PAROUTIS, P.; FURUYA, W.; TSEUNG, S.L.Y., FORBES, J., GROS, P., GRINSTEIN, S. Molecular and cellular mechanisms underlying iron transport deficiency in microcytic anemia. **Blood**, v. 104, n. 5, p. 1526-1533, 2004.

TSUYUOKA, R.; BAILEY, J.W.; GUIMARÃES, A.M.D.N.; GURGEL, R.Q.; CUEVAS, L.E. Anemia and intestinal parasitic infections in primary school students in Aracaju, Sergipe, Brazil. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 413-421, 1999.

UAUY, R.; CASTILLO-DÚRAN, C. Nutrição em idade precoce: atuais lacunas no conhecimento que impedem o planejamento de dietas ideais para os dois primeiros anos de vida. Nutrição na infância. **Anais Nestlé**, v. 63, 2004.

UCHIMURA, T.T.; SZARFARC, S.C.; LATORRE, M.R.D.; UCHIMURA, N.S.; SOUZA, S.B. Anemia e peso ao nascer. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 4, 397-403, 2003.

VICHINSKY, E.; KLEMAN, K.; EMBURY, S.; LUBIN, B. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. **Blood**, v. 58, n. 5, 1981.

WHO. Expert Committee on Physical Status. **The use and interpretation of anthropometry**. Geneva, 1995. (WHO Technical Report Series, n.854).

_____. Iron deficiency anaemia, Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers, **WHO/NHU/UNCF**. 2001.

_____. **Assessing the Iron Status of populations**: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the population level, Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004.

WORWOOD, M. Regulação do metabolismo do ferro. **Anais Nestlé**, n. 52, p.1-10, 1996.

WRIGHT, R.O.; SHANNON, M.W.; WRIGHT, R.J.; HU, H. Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. **American Journal of Public Health**, v. 89, n. 7, p. 1049-1053, 1999.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Iniciais do paciente: _____

Número do paciente: _____

Título do estudo - "*FERRO QUELATO E SULFATO FERROSO NO TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS*".

Introdução - O seu filho/ criança sob sua responsabilidade, está sendo convidado(a) a participar de um estudo do uso do anti-anêmico, isto é, uma medicação utilizada para tratamento de anemia. A anemia ferropriva é uma doença carencial muito freqüente no mundo todo. Ela se caracteriza pela diminuição dos níveis de ferro no organismo, sendo tão importante, a ponto de diminuir os níveis de hemoglobina no sangue, deixando a criança pálida, sonolenta, com desânimo, atraso no rendimento escolar, comprometendo seu crescimento e desenvolvimento. Antes de consentir a participação de seu filho/criança sob sua responsabilidade nesse estudo, solicitamos que você leia as seguintes informações cuidadosamente. Por favor, peça que explique quaisquer palavras ou informações que não compreender claramente. Se você tiver dúvidas ou perguntas, teremos prazer em respondê-las.

Fundamentos - Esse estudo envolve o uso dos sais de ferro, medicação conhecida como sulfato ferroso e ferro bisglicinado quelato, medicamentos já comercializados, bem conhecidos e utilizados para tratar essa doença carencial. Ambos têm efeitos semelhantes, mas existe a possibilidade de um deles, ter uma resposta mais rápida, em menor tempo de tratamento. A importância desta pesquisa baseia-se na necessidade de um estudo comparativo de tolerância dos dois medicamentos mais utilizados para o tratamento da anemia ferropriva em crianças. Avaliar os efeitos clínicos e laboratoriais benéficos do uso desses medicamentos, na dose máxima, durante curto tempo (28 dias).

Procedimentos do estudo - Para participar deste estudo será necessário, além do exame físico habitual, com registro do peso e altura, será necessário colher sangue para realizar exames laboratoriais, antes do início do tratamento e no 28º dia do medicamento.

Possíveis riscos e efeitos colaterais - As medicações do estudo, os sais de ferro, podem apresentar prisão de ventre, fezes amolecidas, vômito, dor abdominal, alteração do gosto na boca ou dentes escuros, estando na dependência de cada organismo. Nenhuma reação alérgica grave está sendo prevista com o uso desses medicamentos.

Custos para você - Todos os procedimentos relacionados a esse estudo e os medicamentos utilizados - Sulfato ferroso e ferro quelato, serão fornecidos sem custos para você e a criança.

Liberdade de Participação - A participação nesse estudo é totalmente voluntária e a criança pode ser retirada a qualquer momento, sem conseqüências para a assistência subsequente, após sua comunicação verbal. A participação pode ser encerrada também pelo médico sem a prévia autorização se isso for melhor para a criança, ou se houver mudança da criança de bairro, ou abandono do tratamento. Será guardado sigilo de todas as informações coletadas, nomes não serão divulgados neste estudo.

A pesquisa tem autorização da comissão de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Infantil Albert Sabin/ Universidade Estadual do Ceará, sendo que, você poderá deixar o estudo em qualquer época que desejar, basta apenas comunicar a médica responsável pelo projeto. Em caso de dúvida, contactar com Dra. Mércia Lima de Carvalho Lemos e Dra. Maria Ceci do Vale Martins, médicas pediatras do Hospital Infantil Albert Sabin pelo telefone: 31014218/ 99267333. Tem alguma dúvida?

Se não há dúvidas, declaro que li este formulário e fui informado sobre este estudo.

Consentimento dos pais ou representante legal: Autorizo a participação do meu filho(a) no estudo. _____

Ass. do representante legal

Ass. do pesquisador

Data: ____ / ____ / ____

Testemunha: _____

APÊNDICE B

FORMULÁRIO A

Grupo : _____ N^o _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome:				
Nasc: ___/___/___	Idade: ___ m	Sx: _____	Est: _____ cm	P(kg): _____
Endereço:			N ^o :	
Fone: _____		Bairro: _____		

Nome da Mãe:

Idade da mãe:

Amamentação exclusiva: Não: ___ Sim: ___

Quanto tempo: ___ (meses)

Mãe fez pré-natal: Não: ___ Sim: ___

Quantas consultas: _____

I.gestacional: À termo ___ PT: _____

Est: _____ Peso ao Nascer: _____

Escolaridade da mãe: Analfa: ___ Até que série: _____ Superior: _____

Mãe trabalha fora de casa: Sim ___ (Período: M ___ T ___ N ___) Não: _____

Renda da mãe: ___ SM Quanto: R\$ _____ N^o de Filhos vivos: _____

Renda familiar: < 1 SM: ___ 1 SM: ___ > 1 SM: ___ (Quanto: R\$ _____)

N^o de pessoas na casa: _____ pessoas.

Bebe água filtrada: Sim: ___ Não: ___ se não, Ferve sim: ___ Não: ___

Tem água encanada: Sim: ___ Não: ___ Tem esgoto sanitário: Sim: ___ Não: ___

Banheiro dentro de casa: Sim: ___ Não: _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Data	Hb	Ht	VCM	HCM	RDW	Paras. de fezes	Último Tratamento
/ /						<input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/> Pos	

Ferritina Pré-tratam: _____

TRATAMENTO

Início tratamento	N ^o do frasco e quantidade de frascos fornecidos
/ /	

Entrevistador: _____

APÊNDICE C

FORMULÁRIO B (INTERCORRÊNCIAS/ EFEITOS ADVERSOS)

Pac. N° ____/____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Prox. a: _____

VISITA 14^o DIA

Data: ____/____/____

CONTROLE DO ESTUDO

1. N° de Frascos recebidos: _____

2. N° de Frascos já utilizados: _____ Volume: _____ ml (estimado)

3. Houve alguma intercorrência com os frascos da medicação? _____ Sim
O que? _____ ... _____ Não

4. Quem ministra medicação à criança? Mãe____Pai____Avós____ Outros____

5. A criança está tomando a medicação diariamente? :____ Sim, ____ Não

6. Se não, Quantos dias deixou de tomar? _____ dias

7. A criança apresentou algum sintoma indesejável com a medicação? _____ Sim
_____ Não

8. Se Sim, especificar os sintomas:

Diarréia: ____ Vômitos: ____ Náuseas:____ Cólicas: ____ Constipação:____
Erupções cutâneas: _____

9. Precisou usar algum medicamento para tratar algum efeito adverso? _____ Sim ,
Qual ? _____ _____ Não

10. A criança precisou internar-se? _____ Sim, ____ Não

Entrevistador: _____

APÊNDICE D

FORMULÁRIO C (FORMULÁRIO DO 28º DIA)

Grupo : _____ Paciente Nº : _____/_____

Nome: _____

Data: ____/____/____ Peso final tratamento: _____ Estatura: _____

Exames Laboratoriais

1. Antes do Tratamento

Hb : _____

Ht : _____

Ferritina : _____

2. Após o tratamento

Hb : _____

Ht : _____

Ferritina : _____

3. CONTROLE DO ESTUDO:

Nº de Frascos recebidos: _____

Nº de Frascos utilizados: _____ Volume: _____ ml (estimado)

Houve algum problema com os frascos? Não _____, Sim _____ (_____)

A criança deixou de tomar algum dia a medicação? Não _____, Sim _____

Se sim, por que? _____

Quantos dias ? _____ (nº de dias)

A criança teve algum sintoma indesejável com a medicação? Não _____, Sim _____

Se Sim, especifique os sintomas:

Diarréia: _____ Vômitos: _____ Náuseas: _____ Cólicas: _____

Constipação: _____ Erupções cutâneas: _____ Prurido: _____

Precisou usar algum medicamento para tratar os sintomas? Não _____ Sim _____

Se Sim, qual? _____

A criança precisou internar-se? Não _____ Sim _____ Onde: _____

Entrevistador: _____

APÊNDICE E

RECEITUÁRIO

PESQUISA DE MESTRADO SOBRE ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS:
ENSAIO CLÍNICO UTILIZANDO FERRO QUELATO E SULFATO FERROSO

Nº _____ / GRUPO: _____

PESO: _____

NOME: _____

Hemoglobina: _____

Ferritina: _____

R/

Uso Interno:

ANTIANÊMICO 50 mgFe/ml ----- 2 frascos

Dar _____ gotas uma vez ao dia, durante 28 dias.

Obs: O tratamento da anemia corrige a palidez, a sonolência, o desânimo, a falta de apetite, evita conseqüências como o atraso no crescimento e desenvolvimento da criança, se for tratado de forma precoce e constante.

Retornar no dia .____/____/____ . àsh

Retornar no dia .____/____/____ . àsh

Data : .____/____/____

Dra. Mércia Lima de Carvalho Lemos

CREMEC 3764

APÊNDICE F

SOLICITAÇÃO DE PERMISSÃO PARA REALIZAÇÃO DO TRABALHO

ANEXOS

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA