

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
CURSO DE MESTRADO

**ANEMIA FERROPRIVA E SUAS INFLUÊNCIAS NOS
NÍVEIS DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO
CÉREBRO (BDNF) EM CRIANÇAS DE UM MUNICÍPIO
DA REGIÃO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MILENE URRUTIA DE AZEVEDO

Porto Alegre, Brasil, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
CURSO DE MESTRADO

**ANEMIA FERROPRIVA E SUAS INFLUÊNCIAS NOS
NÍVEIS DO FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO
CÉREBRO (BDNF) EM CRIANÇAS DE UM MUNICÍPIO
DA REGIÃO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL**

Milene Urrutia de Azevedo

Professora orientadora: Prof^a Dr^a Liane Esteves Daudt

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Urrutia de Azevedo, Milene

ANEMIA FERROPRIVA E SUAS INFLUÊNCIAS NOS NÍVEIS DO FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM CRIANÇAS DE UM MUNICÍPIO DA REGIÃO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL / Milene Urrutia de Azevedo. -- 2016. 83 f.

Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Deficiência de ferro. 2. Anemia. 3. Crianças. 4. Desenvolvimento cognitivo. 5. BDNF. I. Esteves Daudt, Liane, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

29 / fevereiro / 2016

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla
Departamento de Hematologia Clínica /HCPA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Elza Daniel de Mello
Departamento de Pediatria/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Mariana Bohns Michalowski
Departamento de Pediatria / HCPA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais,
Claudio e Nelma e a minha irmã
Alessandra pelo apoio, incentivo e
amor dedicados a mim nessa jornada.
Essa vitória é para vocês que amo
muito! Obrigado!

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua infinita sabedoria e por me guiar pelo melhor caminho.

À minha preciosa família que me apoiou, me deu forças, ensinamentos e condições para que eu pudesse realizar esse sonho.

À minha professora orientadora Dr^a Liane Esteves Daudt pela aceitação em me conduzir nessa jornada, pela paciência disponibilizada, pela espera e conhecimento a mim repassados.

Aos meus amigos que me apoiaram nessa jornada, em especial o Cássio que contribui para minha segurança no deslocamento semanal, mesmo nos momentos mais difíceis.

À administração municipal de Vicente Dutra/RS que me proporcionou condições para que eu pudesse realizar esse projeto, através das liberações para frequentar as aulas e condições para a realização desse estudo, apostando nessa iniciativa para contribuir com a saúde da população.

À equipe de saúde que me apoiou e me auxiliou no contato e trabalho com as famílias e a demonstrar junto as mesmas a importância do estudo.

Às famílias das crianças que se disponibilizaram a participar dessa jornada se deslocando de suas residências, muitas vezes de difícil acesso para a realização do cuidado na saúde de seus filhos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A anemia carencial pode ser definida como um estado em que a concentração de hemoglobina no sangue está anormalmente baixa, possivelmente em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, sendo o ferro, dentre todos, o mais presente. A anemia precoce pode alterar a fisiologia do hipocampo e o desenvolvimento da região do cérebro responsável pelo aprendizado e memória de reconhecimento e fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O estudo objetivou identificar a prevalência de anemia ferropriva em crianças do município de Vicente Dutra-RS e investigar possíveis alterações nos níveis séricos do BDNF em crianças com ferropenia.

METODOLOGIA: Desenvolveu-se um estudo transversal quali-quantitativo, com crianças de 6 a 76 meses de idade, sendo a seleção dos participantes por conveniência. O estudo consistiu na aplicação de um questionário estruturado, contendo informações socioeconômicas, gestacionais, história médica pregressa e atual e dados antropométricos seguido por coleta de sangue através de punção. Nas amostras de sangue, foram analisadas as variáveis hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio e red cell distribution width), ferro, ferritina, transferrina, capacidade ferropéxica, saturação da transferrina e dosagem de BDNF.

RESULTADOS: O estudo desenvolveu-se no período de junho de 2014 a junho de 2015 com a participação de 255 crianças com idade entre 7 a 76 meses de ambos os sexos, sendo excluídas do estudo 11 crianças, totalizando 244 crianças com informações suficientes para a análise dos dados. Considerou-se 4 estágios de estoques de ferro no organismo sendo o primeiro considerado como normal apresentando 76,66 % (N=184), o segundo como depleção dos estoques sem a anemia estabelecida apresentando 7,91 % (N=19), considerados anêmicos 10 % (N=24) e anemia ferropriva 5,41% (N=13). A verificação dos dados do BDNF ocorreu com amostras de soro de 165 crianças consideradas válidas no estudo. Observou-se que nos 4 grupos não ocorreu diferenças significativas nas amostras, o que demonstra a não associação dos níveis de BDNF com os estágios de ferropenia no organismo. Também analisando a associação das variáveis hemoglobina, hematócrito, ferritina, transferrina e capacidade ferropéxica com o BDNF, não observou-se significância estatística, porém ferro ($p=0,017$), saturação da transferrina ($p=0,048$), VCM ($p=0,014$) e RDW ($p=0,043$) apresentaram-se significativas as associações.

CONCLUSÃO: Esse estudo considerado pioneiro em humanos até o momento, detectou associações com parâmetros sanguíneos e BDNF. Os nossos resultados aqui apresentados refinam a nossa compreensão da função do ferro no desenvolvimento do cérebro. Sugere-se também que o estudo possa ser adaptado em futuras pesquisas para explorar os diferentes papéis do ferro no neurodesenvolvimento infantil.

Palavras-chave: Deficiência de ferro, anemia, crianças, desenvolvimento cognitivo e BDNF.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anemia deficiency can be defined as a condition manifested by an abnormally low concentration of blood hemoglobin possibly that may be due to the lack of one or more essential nutrients, the most prevalent of which is iron. Early anemia can alter the developing hippocampal physiology, the brain region responsible for learning and recognition memory, and growth factors such as the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). This study aimed to identify the prevalence of iron deficiency anemia in children from the municipality of Vicente Dutra-RS and to investigate possible changes in serum levels of BDNF in children with iron deficiency. **METHODOLOGY:** We conducted a cross-sectional qualitative and quantitative study with children between 6-76 months of age, in which participant selection was based on convenience. The study consisted on the administration of a structured questionnaire including socioeconomic and pregnancy information, medical history and current medical status, and anthropometric data followed by blood sample collection through puncture. The blood samples were analyzed for CBC (hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume and red cell distribution width), iron, ferritin, transferrin, total iron-binding capacity, transferrin saturation and BDNF dosage. **RESULTS:** The study was conducted in the period from June 2014 to June 2015 with comprised 255 children aged 7-76 months of both sexes, 11 of which were excluded from the study, totaling 244 children with sufficient information for data analysis. We considered four stages of body iron storage: normal, present in 76,66% (N = 184), depleted stores without anemia, present in 7,91% (N = 19), anemic, present in 10% (N = 24) and iron deficiency anemia, present in 5,41% (N=13). The analysis of BDNF data was performed on serum samples from 165 children considered valid in the study. We observed that the 3 groups did not show significant differences in the samples, which demonstrates a lack of association between BDNF levels and the stage of body iron deficiency. In addition, the association between hemoglobin, hematocrit, ferritin, transferrin, and total iron-binding capacity and BDNF was not statistically significant, however, iron ($p = 0.017$), transferrin saturation ($p = 0.048$), MCV ($p = 0.014$) and RDW ($p = 0.043$) showed significant associations with BDNF. **CONCLUSION:** This study, currently regarded as a pioneer study in humans, has found weak associations between blood parameters and BDNF. The presented results refine our understanding of the role of iron in brain development. It also suggests that the study can be adapted to future research to explore the different roles of iron in children's neurodevelopment.

Keywords: Iron deficiency, anemia, children, cognitive development and BDNF.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.

Determinantes da anemia por deficiência de ferro.....18

Figura 2.

Fluxograma do estudo.....36

Quadro 1.

Valores de referência para as variáveis sanguíneas.....31

Artigo

Quadro 1.

Valores de referência para as variáveis sanguíneas.....72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas da população.....	37
Tabela 2. Estado nutricional e associação com as demais variáveis analisadas.....	38
Tabela 3. Prevalência de ferropenia em associação com as demais variáveis.....	39
Tabela 4. Parâmetros sanguíneos analisados.....	39
Tabela 5. Associação dos valores de BDNF com ferropenia e demais variáveis.....	41
Tabela 6. BDNF em associação com os parâmetros sanguíneos.....	41

Artigo

Tabela 1. Associação dos valores de BDNF com ferropenia e demais variáveis.....	72
Tabela 2. BDNF em associação com os parâmetros sanguíneos.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	Agente comunitária de Saúde
BDNF	(<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>) Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CB	Circunferência do Braço
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de massa corpórea
PC	Perímetro Cefálico
PIM	Programa Primeira Infância Melhor
OMS	Organização Mundial da Saúde
UAMP	Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas
UBS	Unidade Básica de Saúde
VCM	Volume Corpuscular Médio
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 Epidemiologia da Anemia Ferropriva.....	15
2.2 Etiologia da Anemia Ferropriva.....	16
2.3 Fisiologia da Anemia Ferropriva.....	18
2.4 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).....	21
2.5 Anemia Ferropriva e BDNF.....	23
3OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4. JUSTIFICATIVA.....	26
5 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA.....	27
6 METODOLOGIA.....	28
6.1 Delineamento do estudo.....	28
6.2 Campo de estudo.....	28
6.3 População e participantes.....	28
6.4 Coleta de dados.....	29
6.5 Análise laboratorial.....	32
6.6 Análise estatística.....	33
6.7 Aspectos éticos.....	34
7 RESULTADOS.....	35

8 DISCUSSÃO.....	42
9 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
10 ARTIGO.....	55
11 ANEXOS.....	74
Anexo A - Curva Perímetro Cefálico CDC.....	74
Anexo B - Tabela Frisancho: Circunferência do Braço.....	76
12 APÊNDICES.....	77
Apêndice A - Cadastro das crianças.....	78
Apêndice B - Ficha de avaliação.....	79
Apêndice C – Ficha de avaliação entregue a família.....	80
Apêndice D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	81

1 INTRODUÇÃO

A anemia é um estado no qual a concentração de hemoglobina no sangue está abaixo dos níveis considerados normais para idade, gênero e estado fisiológico como consequência de uma deficiência de nutrientes essenciais, independentemente da causa. Contudo, apesar de vários nutrientes contribuírem para a ocorrência de anemias carenciais, indiscutivelmente o ferro é, dentre todos, o mais presente (STOLTZFUS, 2003).

É considerada a doença mais prevalente no mundo e constitui-se no distúrbio nutricional usualmente mais frequente na infância, independente do desenvolvimento econômico do país (SILVA *et al.*, 2001). Apesar da ausência de um levantamento nacional, e somente levantamentos regionais, existe consenso na comunidade científica de que a Anemia por deficiência de ferro é o problema nutricional de maior magnitude no Brasil, e atinge todas as classes de renda. Os estudos regionais, mais recentes, indicam prevalências que variam de 10 até 80% conforme a faixa etária. No estudo de Silla *et al* (2013), realizado no mesmo estado, detectou anemia em 45,4 % das crianças avaliadas.

A deficiência de ferro no início da vida afeta pelo menos três grandes domínios neurocomportamentais, incluindo a velocidade de processamento, o afeto, aprendizagem e a memória, sendo este último particularmente proeminente. A anemia precoce altera a fisiologia do hipocampo em desenvolvimento, a região do cérebro responsável pelo aprendizado e memória de reconhecimento. Nos primeiros anos de vida resulta em déficits de aprendizagem e memória que persistem além desse período, apesar do tratamento farmacológico com ferro. Estudos sugerem que o ferro é um nutriente importante para o desenvolvimento normal do hipocampo durante a vida fetal e pós-natal precoce e tardia. Nos seres humanos o hipocampo é submetido a um período de rápido crescimento nos primeiros anos de vida e metabolismo energético, bem como a captação e utilização de ferro aumentam rapidamente no hipocampo durante este período (FRETHAM *et al.*, 2012).

Assim, as deficiências de nutrientes durante o neurodesenvolvimento pode produzir efeitos de gravidade variável entre as regiões do cérebro afetadas. Os efeitos nos genes de plasticidade também são evidentes no hipocampo em desenvolvimento, o que demonstra um efeito no desenvolvimento estrutural, na função sináptica, plasticidade neuronal e fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (FRETHAM *et al.*, 2012).

O BDNF é um gene que codifica uma neurotrofina crucial para o apoio da estrutura dendrítica e plasticidade sináptica. É necessário para suportar a sobrevivência e diferenciação celular durante o desenvolvimento do hipocampo. A importância do ferro para a função de várias enzimas, bem como para o BDNF, encontra-se em investigação. Embora haja complexidade nessas interações e pouca descrição dos mecanismos, qualquer interrupção no equilíbrio destes processos tem o potencial de perturbar o desenvolvimento neuronal com repercussões duradouras de aprendizagem e de comportamento da memória (BLENGEN, 2013).

Em consequência dessas análises, observou-se tal problemática: Quais seriam os efeitos e as repercussões da anemia ferropriva sobre os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em crianças de uma população do interior Rio Grande do Sul?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da Anemia Ferropriva

A anemia por deficiência de ferro resulta de longo período de balanço negativo entre a quantidade de ferro biologicamente disponível e a necessidade orgânica desse oligoelemento. É atualmente um dos mais graves problemas nutricionais em termos de prevalência (CGAN, 2012; JORDÃO *et al.*, 2009).

É o problema nutricional de maior magnitude no Brasil, e atinge todas as classes de renda. Estima-se também que 20-30 % das gestações são deficientes em ferro, com prevalência de até 80% nos países em desenvolvimento. Estudos recentes da região sul do Brasil, indicam prevalências de aproximadamente 50% das crianças brasileiras, estimando-se que cerca de 4,8 milhões de pré-escolares sejam atingidos também pela doença. Na inexistência de estudo abrangente, dados regionais têm demonstrado elevada prevalência de anemia no Brasil, em todas as idades e níveis socioeconômicos, e essa pode estar associada às mudanças nos hábitos alimentares, que acompanham a transição nutricional no país (CGAN, 2012; BRASIL, 2004; 2009; BLEGEN *et al.*, 2013).

A região geográfica brasileira com maior número de pesquisas foi a Sudeste apresentando prevalência de anemia em 50% da amostra. Nas regiões Norte e Centro-Oeste, os estudos demonstraram prevalência em mais da metade das crianças avaliadas. Na região Nordeste, um estudo avaliou as áreas metropolitana, urbana (interior) e rural e encontrou 40,9% de anemia. Na Região Norte, com crianças atendidas em um serviço de saúde pública e encontrou prevalência de 55,1% de anemia. Dados da Região Sul mostraram que tanto as crianças moradoras da periferia quanto as da área urbana estão sujeitas à anemia. Dois estudos realizados no Sul do país encontraram prevalência da doença de 53 e 54%. Os estudos citados

foram transversais com crianças a partir de 6 meses de idade, realizados em unidades de saúde e escolas de educação infantil (JORDÃO *et al.*, 2009).

Em decorrência dos altos índices dessa patologia, em 1999, o governo brasileiro, a sociedade civil e científica, organismos internacionais e as indústrias brasileiras firmaram um compromisso social para a redução da anemia ferropriva no Brasil. Este compromisso explicitou a necessidade de estratégias de intervenção em nível nacional tais como: a fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro, suplementação medicamentosa de ferro para grupos vulneráveis através do Programa Nacional de Suplementação de Ferro. A redução da anemia por carência de ferro no Brasil está entre as diretrizes da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (CGAN, 2012).

2.2 Etiologia da Anemia Ferropriva

Por ser a mais comum carência nutricional, a anemia ferropriva é mais frequente em mulheres e crianças, principalmente nos países em desenvolvimento. Crianças entre 6 e 24 meses apresentam risco duas vezes maior para desenvolver a doença do que aquelas entre 25 e 60 meses. Considerada um sério problema de Saúde Pública, a anemia pode prejudicar o desenvolvimento mental e psicomotor, causar aumento da morbimortalidade materna e infantil, além da queda no desempenho do indivíduo nas suas atividades diárias e redução da resistência às infecções (UNICEF, 1998; WHO, 2001).

Ela resulta da combinação de múltiplos fatores como etiológicos, biológicos, sociais econômicos. A partir dos 6 meses de vida, com o esgotamento das reservas de ferro adquiridas intra-útero, a alimentação se torna fundamental para o aporte de ferro. O abandono precoce do aleitamento materno, a dieta de transição inadequada, somados à elevada velocidade de crescimento, torna as crianças abaixo de 2 anos de idade o grupo de maior risco. Recém-nascidos de baixo peso e prematuros não têm estoques adequados, que se

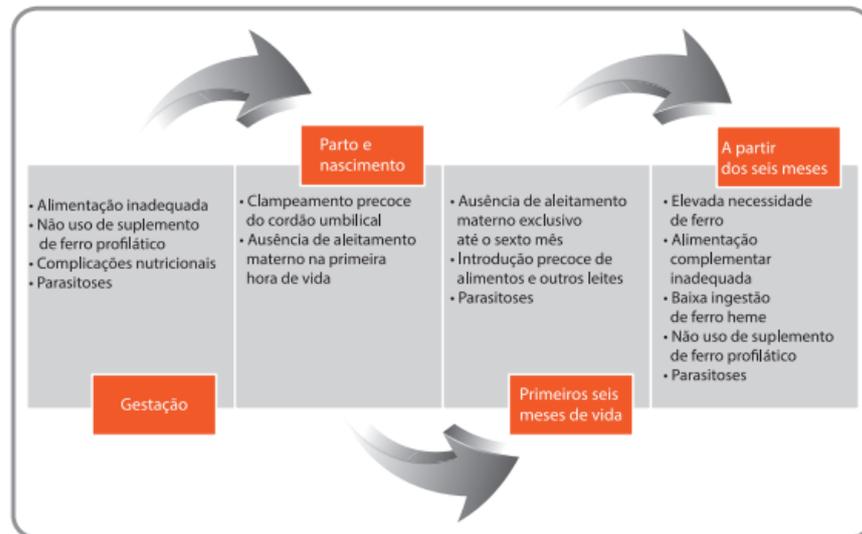
formam principalmente no último trimestre de gestação, apresentando, portanto, fator de risco para a anemia. O aleitamento artificial é considerado outro fator de risco (BRAGA; VITALLE, 2010). A figura 1, mostra com detalhes, as possíveis causas da anemia relacionada a diferentes fases da vida.

A anemia também pode ser definida como uma patologia em que o paciente apresenta um quadro de hipóxia tissular consequente de uma redução da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Essa redução na capacidade de transporte é decorrente da menor concentração de hemoglobina e/ou do número de eritrócitos. Dessa forma, a anemia pode resultar de um ou mais dos seguintes fatores como a reduzida produção de eritrócitos, ou elevada destruição dos eritrócitos, hemorragias e outras formas de perdas sanguíneas (SHAH, 2004; VIEIRA; FERREIRA, 2010).

Crianças menores de cinco anos estão entre os grupos mais vulneráveis à anemia, devido ao aumento das necessidades de ferro imposto pela expansão da massa celular e crescimento dos tecidos. Desigualdades no consumo de carne e de alimentos enriquecidos, na disponibilidade de suplementos de ferro, no acesso à assistência médica, na frequência das infecções e parasitas intestinais contribuem para essas diferenças. Os fatores envolvidos na etiologia da anemia ocorrem dentro de um contexto político, econômico e social que, quando adverso, levam a uma precariedade da qualidade de vida e saúde da população e colaboram para o agravamento do quadro de carências nutricionais nos grupos mais vulneráveis (MATTA *et al.*, 2005).

A dieta desempenha papel crucial no desenvolvimento da anemia ferropriva. Nas regiões em que a prevalência da anemia é alta (acima de 40%), a causa mais comum é a deficiência de ferro dietético, segundo a Organização Mundial da Saúde. Embora o ferro esteja presente em muitos alimentos, grande parte da dieta é composta por ferro de baixa biodisponibilidade (cereais e leguminosas) e, além disso, após o desmame, muitas vezes a

introdução do leite de vaca in natura e sua manutenção prolongada, são fatores importantes que levam à instalação dessa patologia nos primeiros anos de vida (BRAGA; VITALLE, 2010).



Fonte: Ministério da Saúde, 2013.

Figura 1: Determinantes da anemia por deficiência de ferro

2.3 Fisiologia da Anemia Ferropriva

Uma vez que o ferro está envolvido em diversas reações metabólicas e oxidativas do organismo, além de ser essencial para replicação celular, na deficiência desse metal outros sinais e sintomas podem estar presentes, como alterações gastrointestinais, menor tolerância aos exercícios em indivíduos adultos e alterações no crescimento e desenvolvimento infantil. Quando ocorrem as primeiras manifestações, a anemia já é moderada. Os sintomas mais frequentes relatados são irritabilidade, apatia, anorexia, fadiga, diminuição da capacidade física e cefaléia. Pode ocorrer a diminuição da função imunológica, com aumento da frequência e duração das infecções. A deficiência desse nutriente durante o período neonatal pode gerar deficiências no aprendizado de longa duração nos seres humanos.

Nos primeiros anos de vida tem sido documentada a associação entre anemia ferropriva e alterações comportamentais, atraso no desenvolvimento mental e na linguagem, diminuição da capacidade intelectual, queda no rendimento escolar e graus variados de distúrbio psicomotor naquelas abaixo de 2 anos, sendo que a reversibilidade desses achados após terapia com ferro tem sido amplamente discutida, com resultados contraditórios e até mesmo incertos (BRAGA; VITALLE, 2010; BLEGEN *et al.*, 2013).

A redução da concentração de hemoglobina sanguínea tem como principais sinais e sintomas também as alterações da pele e mucosas, palpitação, redução do desenvolvimento psicomotor. Entretanto, os mecanismos homeostáticos fornecem adaptação, podendo-se também encontrar anemia em indivíduos que não apresentam qualquer sintoma (OSÓRIO, 2002).

As repercussões da anemia ferropriva podem ser determinantes no desenvolvimento psicomotor e cognitivo na primeira infância, ocasionando comprometimento na aquisição de habilidades e no rendimento intelectual nos escolares. Embora não haja comprovação, uma vez que os resultados são ainda objetos de controvérsias teóricas e metodológicas, os diversos estudos na área sugerem que a anemia ferropriva em fases precoces da vida, sobretudo no período em que se processa o crescimento e o desenvolvimento cerebral, mesmo após tratamento por tempo adequado, pode afetar de maneira irreversível as funções cognitiva, motora, auditiva e visual, sendo o comprometimento cognitivo, a manifestação sistêmica mais preocupante da anemia ferropriva. O desenvolvimento cognitivo de um indivíduo é um processo complexo e influenciado por diversos fatores de ordem genética e ambiental, que interagem entre si. (BRAGA; VITALLE, 2010; GIUGLIANI, 2003; VELLOZO; FISBERG, 2010).

Distúrbios cognitivos são multifatoriais, onde diferentes combinações genéticas e fatores ambientais contribuem para o risco aumentado. As variações genéticas entre as

crianças podem ajudar explicar variações na vulnerabilidade das funções de regulação da atenção. Uma exposição precoce a fatores de risco podem acentuar esse quadro. Fatores como: a desnutrição, a deficiência de ferro e iodo, representam riscos cruciais que impedem milhões de crianças de alcançar seu potencial de desenvolvimento. Os riscos cumulativos para as crianças expostas sugerem fortemente a necessidade de intervenções integradas (GUNNAR *et al.*, 2012; WALKER *et al.*, 2007).

Os déficits de aprendizagem e de memória ocorrem na deficiência e persistem apesar da reposição de ferro. Os mecanismos neurais subjacentes aos déficits de curto e longo prazo estão sendo elucidados. A anemia precoce altera o transcriptoma, o metabolismo, a estrutura, as vias de sinalização intracelular, e a eletrofisiologia do hipocampo em desenvolvimento, a região do cérebro responsável pelo aprendizado e memória de reconhecimento. Não está claro se estes efeitos são diretos da falta de ferro ou se efeitos indiretos, tais como hipóxia devido à anemia ou estresse. Os déficits de aprendizagem na idade adulta são provavelmente resultados de interações entre os efeitos diretos e indiretos que contribuem para a estruturação do hipocampo (FRETHAM *et al.*, 2011).

O hipocampo desempenha um papel importante na mediação de aprendizagem e comportamentos de memória e afetivos como ansiedade e depressão. Possui uma alta demanda metabólica e uma dependência significativa do ferro. Alguns neurotransmissores que modulam o afeto são sintetizados e metabolizados por enzimas que requerem ferro para a sua atividade, sugerindo que as mudanças nos níveis de ferro do cérebro podem influenciar comportamentos controlados por neurotransmissores (TEXEL *et al.*, 2012).

As crianças precocemente afetadas são mais propensas a reações emocionais adversas, como desconfiar de estranhos e pouco envolvimento com os cuidadores. Os prejuízos neurocognitivos e socioemocionais podem persistir na idade adulta, apesar do tratamento e resolução durante a infância. Resultam em redução potencial do sucesso escolar e profissional

e aumento do risco de psicopatologias como a depressão e esquizofrenia. A falta de ferro neuronal parece ser crítica para as alterações comportamentais e morfológicas (KENNEDY *et al.*, 2014).

O ferro é um nutriente necessário para a rápida proliferação ou diferenciação de tecidos, para a produção de energia e no metabolismo celular, uma vez que é essencial para muitas das enzimas mitocondriais integrais para a fosforilação oxidativa e a produção de adenosina trifosfato, incluindo citocromos, fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato e flavoproteínas. A magnitude da deficiência e seus efeitos adversos sobre o cérebro em desenvolvimento será em grande medida ditada pelo tempo, duração e período de crescimento e desenvolvimento. Assim, as deficiências de nutrientes durante o neurodesenvolvimento produzem efeitos de gravidade variável entre as regiões do cérebro afetadas. As propriedades do ferro e sua incorporação em várias proteínas o tornam um nutriente essencial para muitas funções celulares. Tanto a deficiência de ferro como a sobrecarga pode levar a alterações no comportamento, incluindo déficits no aprendizado e de memória (FRETHAM *et al.*, 2011; TEXEL *et al.*, 2012).

2.4 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

O BDNF é um gene epigeneticamente modificável, que codifica uma neurotrofina crucial para o apoio da estrutura neuronal, e desempenha um papel importante na cognição e no humor. Ele aprimora a plasticidade sináptica e estimula a neurogênese, tornando-se essencial para o desenvolvimento do hipocampo. Menores níveis de BDNF estão associados com a depressão e ansiedade em seres humanos e em modelos animais. Os mecanismos subjacentes à baixa regulação de BDNF permanecem incertos, mas uma possibilidade é a ocorrência de modificações epigenéticas estáveis. Essas modificações fornecem mecanismos que permitem a propagação estável da atividade do gene de uma geração para a outra. Além

disso, o BDNF pode aumentar a produção mitocondrial. Culturas primárias de hipocampo de ratos demonstram que a eficiência de acoplamento respiratório e a síntese de ATP na mitocôndria é aumentada pela estimulação BDNF (FRETHAM *et al.*, 2011; (BLEGEN *et al.*, 2013; TEXEL *et al.*, 2012).

É um membro da família das neurotrofinas que foi identificado em 1982 a partir de cérebro de porcos como um fator de promoção da sobrevivência de células de neurônios sensoriais. É o mais estudado e caracterizado do sistema nervoso central (SNC) e recebeu atenção especial por parte dos estudiosos devido à sua importância no desenvolvimento e na manutenção de funções cerebrais normais. As evidências sugerem papel também na fisiopatologia de doenças associadas ao cérebro. O BDNF é profundamente associado com a conectividade neuronal através da modulação, desenvolvimento de circuitos neurais e regulação sináptica ao longo do SNC. O comprometimento da função do BDNF no desenvolvimento do cérebro maduro está implicado também em muitas doenças psiquiátricas e neurodegenerativas. Embora o BDNF seja amplamente expresso em outros tecidos, tais como coração, rim e pulmão, a expressão do BDNF é mais elevada no cérebro do que qualquer outro tecido durante o desenvolvimento (ADASHI *et al.*, 2014).

Acredita-se que o BDNF possa ser produzido em quantidades limitadas dentro dos neurônios pós-sinápticos onde possui metas durante o desenvolvimento. Ele influencia quase todos os aspectos do desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a proliferação neuronal, a migração neuronal, axônio, crescimento dendrítico, a formação de sinapses e manutenção, competição sináptica, a excitabilidade neuronal, tanto a transmissão sináptica inibidora como a excitatória, plasticidade a longo prazo e a sobrevivência neuronal. Talvez a função mais importante tenha sido evidenciada na mediação dos efeitos da atividade sináptica na morfologia neuronal e conectividade no cérebro em desenvolvimento. Embora ele esteja incluso em muitos aspectos do desenvolvimento do cérebro, os mecanismos de ação

intracelulares permanecem em grande parte desconhecidos. E não está claro onde e como BDNF é secretado pelos neurônios e a sua função no cérebro adulto é quase completamente inexplorada (MCALLISTE, 2002).

2.5 Anemia Ferropriva e BDNF

As consequências da anemia no período inicial da vida são evidentes no hipocampo em desenvolvimento, o que demonstra um efeito nos genes envolvidos no neurodesenvolvimento e fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do cérebro. As evidências sugerem que essa interferência na regulação dos genes pode permanecer ao longo da vida (FRETHAM *et al.*, 2011).

A deficiência de ferro em estágio precoce da vida pode ser corrigida com o tratamento de suplementação de ferro, porém, déficits de desenvolvimento neurológico e cognitivo podem persistir até 10 anos após o tratamento com ferro. Evidências com modelos animais sugerem, que vários processos do cérebro em desenvolvimento, como a mielinização, podem ser afetados. A falta de ferro, mesmo no período pré-natal, pode acarretar grandes efeitos sobre as regiões diferenciadoras, como o hipocampo. Evidências científicas sugerem que a deficiência desse nutriente no período pré-natal reduz a atividade do BDNF e altera o desenvolvimento neuronal no hipocampo em modelos animais, além de outras regiões cerebrais responsáveis por aprendizagem e formação da memória (TRAN *et al.*, 2008).

A importância do ferro para a função de várias enzimas mitocondriais, bem como para o BDNF é comprovada. A deficiência desse nutriente nas mitocôndrias não se restringe somente a síntese de ATP, mas também afeta as funções mais amplas de mitocôndrias com implicações significativas para a função neuronal, plasticidade, e saúde em geral. Também afeta negativamente a aprendizagem discriminativa fundamental e comportamentos de memória, alterando o hipocampo em desenvolvimento através de mecanismos muito

diferentes que perturbam o equilíbrio entre os principais processos metabólicos e estruturais e reguladores (FRETHAM *et al.*, 2011).

Estudos em humanos têm relatado uma relação positiva entre a concentração de BDNF, volume do hipocampo e performance da memória. A sequência do gene tem, em parte, confirmada as associações de expressão da proteína com a neurobiologia das anomalias comportamentais (MOLENDIJK *et al.*, 2012).

Já no estudo de Texel *et al.* (2012), observou-se em ratos jovens do sexo masculino, com a realização de testes comportamentais, a associação de elevada ansiedade com baixos níveis de BDNF, sem efeitos perceptíveis na aprendizagem, memória ou no desempenho motor. O fenótipo da ansiedade envolve reduções nos níveis de ferro, diminuindo a expressão de BDNF no hipocampo. Os achados sugerem também, que os resultados em modelos animais despertam grande interesse para determinar as alterações neuroquímicas em seres humanos.

Blegen *et al.* (2013), abordaram em seu estudo que a deficiência de ferro no início da vida altera a expressão do BDNF através das gerações em modelos animais. Observou-se que os efeitos foram transitórios, e que ocorreu em um momento importante em termos de diferenciação do hipocampo e sugere que as modificações epigenéticas não são hereditárias.

O conceito da origem dos problemas de saúde do adulto ganhou um apoio substancial nos últimos anos. Esse conceito aborda como eventos no início da vida afetam os resultados de saúde na idade adulta dentro da mesma geração. Preocupações recentes abordam a transmissão de fenótipos e modificações epigenéticas através de gerações, ocasionadas por situações adversas no início da vida, incluindo as deficiências nutricionais (BLEGEN *et al.*, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar a prevalência de anemia ferropriva em crianças do município de Vicente Dutra-RS e investigar possíveis alterações nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em crianças com ferropenia.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de ferropenia na população avaliada;
2. Diagnosticar o estado nutricional das crianças avaliadas;
3. Comparar valores de BDNF em um grupo portador de ferropenia com grupo de pacientes sem ferropenia.

4 JUSTIFICATIVA

Avaliar uma população específica quanto à presença de anemia para a elaboração de estratégias de intervenção, juntamente com a investigação de possíveis alterações no desenvolvimento neuronal através da dosagem do BDNF em consequência dessa deficiência.

5 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Crianças ferropênicas apresentam níveis alterados do fator neurotrófico derivado do cérebro.

6 METODOLOGIA

A seguir serão apresentadas as estratégias utilizadas para o desenvolvimento do estudo, com as seguintes classificações: delineamento do estudo, campo de estudo, população e participantes, coleta de dados, análise estatística e aspectos éticos.

6.1 Delineamento do estudo

Desenvolveu-se um estudo transversal.

6.2 Campo de estudo

A pesquisa realizou-se no município de Vicente Dutra, que está situado ao norte do Rio Grande do Sul, Brasil, e possui uma população de 5.285 habitantes (IBGE, 2010), sendo que, 2.934 pessoas residem na área rural e 2.351 na área urbana, onde desta totalidade 784 compreende a população de crianças de 0 a 9 anos de idade residente no município.

Dados recentes que antecederam o estudo referiam um total de 316 crianças que se encontravam na faixa de idade de 6 a 76 meses, sendo essa a população alvo do estudo.

A escolha do município deu-se pela necessidade de estudos populacionais específicos, na identificação de situações de risco, que possam contribuir para o desenvolvimento de atividades preventivas, através dos dados obtidos.

6.3 População e participantes

A seleção dos participantes deu-se por conveniência. A busca ativa das crianças ocorreu através da divulgação do projeto em reuniões nas Escolas de Educação Infantil e

visitas domiciliares das Agentes Comunitárias de Saúde – ACSs e Visitadoras do Programa Primeira Infância Melhor – PIM.

Inclui-se no estudo crianças que se encontravam na faixa etária de 6 a 76 meses de idade, sendo excluídas crianças portadoras de doenças crônicas e episódio febril infeccioso no momento da coleta.

6.4 Coleta de dados

O estudo desenvolveu-se no período de junho de 2014 a junho de 2015, totalizando 13 meses divididos em 31 dias de avaliação. Conduziu-se a coleta dos dados iniciando-se com reuniões e visitas domiciliares para a busca ativa das crianças e a realização de um cadastro (Apêndice A). O agendamento das avaliações dava-se através de ligações telefônicas e diretamente com as ACSs. Cada dia de avaliação era agendado uma média de 11 crianças. No dia programado era feito a entrevista, coleta de dados antropométricos e exame de sangue. A avaliação era realizada pelo período da manhã, com exigência de 8 horas de jejum e a presença do responsável legal portando um documento da criança. O local das coletas possuía 4 ambientes, sendo uma sala de recreação, sala de coleta de sangue climatizada, sala da entrevista e da avaliação antropométrica, também climatizada e sala do lanche. O sangue era retirado por profissional habilitado para esse fim em condições adequadas de assepsia. Ao término das coletas era realizado em laboratório credenciado, a análise do hemograma e a separação do soro para a análise do BDNF e demais parâmetros.

Na ausência da família convidada, era realizado mais um contato para o reagendamento da coleta e orientação quanto à melhora no acesso, proporcionando em algumas situações a acessibilidade.

O levantamento do número de crianças, público do projeto foi se alterando no período, incluindo-se as que haviam completado a idade mínima e que os responsáveis demonstravam interesse em participar.

Aplicou-se também um questionário estruturado para a pesquisa (Apêndice B) contendo informações socioeconômicas, gestacionais, história médica pregressa e atual e dados antropométricos.

Para a avaliação nutricional (peso e estatura) das crianças menores de 2 anos foram utilizados balança pediátrica digital de mesa com capacidade de 15 Kg e sensibilidade de 5g e estadiômetro horizontal de madeira com verificação até 100 cm, e para avaliação dos maiores de 2 anos, balança digital com capacidade de 200Kg e sensibilidade de 50g, com estadiômetro vertical acoplado com verificação inicial de 100 cm e capacidade de verificação de 200 cm e fita métrica inelástica fixada na parede com verificação de 150 cm para as crianças com dificuldade de manter postura ereta. Observou-se todas as normas técnicas necessárias para as aferições, tais como a cabeça em posição de Frankfurt, braços estendidos ao longo do corpo, posição ereta tanto no plano horizontal como no plano vertical, calcanhares unidos, plano vertical sem rodapés e o auxílio dos responsáveis na verificação das medidas das crianças menores de 2 anos. Adotou-se como cuidados o mínimo de roupas possível, a retirada de fraldas, os pés descalços, ambientes climatizados e a retirada de adereços nos cabelos. Utilizaram-se como referenciais as curvas de crescimentos propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2006 e 2007. Classificou-se o índice de massa corpórea, o peso para a idade, o peso para a altura e altura para a idade através dos escores Z.

Para a complementação das informações antropométricas, também verificou-se perímetro cefálico (PC) para os menores de 36 meses e para os maiores utilizou-se circunferência do braço (CB). As medidas foram aferidas com fita métrica inelástica, sendo o PC medido no maior diâmetro da cabeça seguindo a classificação em percentis do *Centers for*

Disease Control and Prevention (CDC) (Anexo A) e a CB medida no ponto médio do antebraço, seguindo as referências de Frisancho (Anexo B).

Nas amostras de sangue, foram analisadas as seguintes variáveis: Hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, VCM, RDW), ferro, ferritina, transferrina, capacidade ferropéxica, saturação da transferrina e dosagem de BDNF. Adotaram-se como pontos de corte indicativos de ferropenia, as referências segundo a OMS, como mostra o quadro 1 abaixo.

MARCADOR	REFERÊNCIA
Hemoglobina	11,0 g/dl (crianças de 6 a 59m) 11,5g/dl (5 a 6 anos)
Hematócrito	33%
VCM	70 mc ³
RDW	14%
Ferro	30 µg/dl
Ferritina	12 mg/l
Transferrina	200 mg/l
Saturação da Transferrina	16%
Capacidade ferropéxica	250µg/dl.

Fonte: WHO (2001), CDC (1998), BRAGA;BARBOSA; FERREIRA (2009)

Quadro 1: Valores de referência para as variáveis sanguíneas

Para a classificação de anemia considerou-se a hemoglobina abaixo de 11,0 g/dl (crianças de 6 a 59 meses) e 11,5g/dl (5 a 6 anos), podendo estar alterado os demais parâmetros. Como indicativo de depleção dos estoques de ferro adotou-se ferritina abaixo de 12 mg/l, conforme o estabelecido pela OMS, sem alterações de hemoglobina e como anemia

ferropriva a hemoglobina abaixo do recomendado bem como, ferritina e/ou demais parâmetros alterados.

Os resultados dos exames de sangue eram entregues pela Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP) e laboratório credenciado diretamente a pesquisadora, de forma impressa, sendo que a mesma reunia todas as informações (avaliação nutricional e dados laboratoriais) em um documento (Apêndice C), impresso também, para a entrega as famílias e acompanhamento de saúde pela equipe multidisciplinar. O responsável pela criança retornava ao serviço, conforme orientações, num período de 30 dias após a coleta para a retirada das informações, orientações nutricionais e agendamento com a pediatra para a realização da puericultura, e se necessário, tratamento medicamentoso.

6.5 Análise laboratorial

A coleta de sangue periférico deu-se por punção de 10 ml de sangue com seringa e agulha 0.25mm. Para a análise do hemograma utilizou-se automação em hematologia, ABX, micros 60. A dosagem da ferritina foi realizada no equipamento Centaur XP da SIEMENS por quimiluminescência. Os demais parâmetros foram realizados no equipamento Advia 1800 da SIEMENS de acordo com as especificações do fabricante e com as seguintes metodologias: ferro, teste colorimétrico ferrozina; transferrina, imunoturbidimetria; capacidade ferropéxica, teste colorimétrico ferrozina, sendo que a saturação da transferrina foi calculada pelo mesmo equipamento a partir dos resultados obtidos. Equipamentos e metodologias utilizados pelo LPC do HCPA e laboratório de referência municipal.

O hemograma completo foi analisado no laboratório de referência do Município e os demais (ferro, ferritina, transferrina, saturação da transferrina e capacidade ferropéxica) no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LPC). O soro para as análises era separado e identificado no Município, acondicionado a -20 °C por um período

máximo de 15 dias e transportado por veículo do serviço de saúde, devidamente resfriado e protegido por caixa térmica. O material biológico era recebido, identificado e encaminhado para LPC e as amostras para análise do BDNF, eram acondicionadas a -80°C na UAMP do HCPA, até o final das coletas.

Os níveis de BDNF soro foram medidos utilizando um sanduíche ELISA , de acordo com o protocolo do fabricante (Chemikine™, Milipore, EUA). As placas de microtitulação (96 poços, de fundo plano) foram revestidas durante 24 horas com amostras de soro diluído a 1:75 em diluente de amostra; a curva padrão variou de 7,8 a 500 ng / ml de BDNF. As placas foram lavadas quatro vezes com tampão de lavagem e foram incubadas com anticorpo monoclonal de coelho anti-FNEC anticorpo primário (1: 1000) durante 3 horas à temperatura ambiente. Em seguida, as placas foram incubadas com um anticorpo secundário anti-coelho peroxidaseconjugated (1: 1000) durante 1 hora à temperatura ambiente. Após a adição de uma enzima streptavidina, substrato e solução de paragem, a quantidade de BDNF (450 nm) foi determinada. A curva padrão demonstra uma relação direta entre a absorvância ea concentração de BDNF. As análises na amostras descritas acima, foram realizadas no Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

6.6 Análise estatística

Os resultados foram avaliados através do programa estatístico SPSS versão 18.0. As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas foi realizado o teste de normalidade para verificar as distribuições. As variáveis com distribuição normal foram representadas por média e desvio padrão. Já as com distribuição assimétrica foram representadas pelos quartis. Foram realizados testes bivariados (teste de qui-quadrado, teste t ou Mann-Whitney, ANOVA com um Post-hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis com um Post-hoc de Dunn). O nível de significância utilizado foi de 0,05.

O cálculo da amostra foi realizado através do programa Winpepi V 11.43 estimando-se uma prevalência de 40% de anemia na população infantil conforme dados da literatura, com nível de confiança de 95% e erro de 7%, no qual determinou uma amostra mínima de 189 sujeitos. Estimou-se inicialmente a avaliação de 300 crianças. Para a análise do BDNF, considerou-se esse estudo como piloto, em função da ausência de dados como referência.

6.7 Aspectos éticos

O referido projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA através da submissão a Plataforma Brasil, com aprovação CAAE: 23517313.0.0000.5327.

Durante a realização da pesquisa, foram obedecidos todos os preceitos éticos constantes na Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Pesquisas em saúde com Seres Humanos.

A autorização para a obtenção das informações ocorreu através da assinatura, pelo responsável da criança, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado no dia da coleta (Apêndice D).

O estudo foi custeado pela administração municipal de Vicente Dutra e Fundo de Incentivo a Pesquisa do HCPA.

Esta pesquisa não apresenta conflitos de interesse.

7 RESULTADOS

Participaram do estudo 255 crianças com idade entre 7 a 76 meses de ambos os sexos, sendo a média de idade 40,8 meses. Foram excluídas do estudo 11 crianças, sendo 1 portadora de talassemia, 4 que não conseguiram realizar a coleta de sangue, 5 que não realizaram a avaliação completa do estudo e 1 que apresentou hemólise na amostra, totalizando 244 crianças com informações suficientes para a análise dos dados. Observou-se como perda aceitável 4,31% da amostra. Avaliou-se aproximadamente 77% das crianças do Município na faixa etária do estudo, conferindo boa representatividade da população. A adesão estimada das famílias após o agendamento foi de 75%, sendo determinante na participação das famílias a dificuldade no deslocamento e a manutenção do jejum até o momento da coleta principalmente para as crianças menores de 36 meses. A figura 3 representa a logística do estudo.

A distribuição entre os sexos apresentou-se da seguinte forma: 45,49% (N=111) do sexo masculino e 54,5% (N=133) do sexo feminino. Optou-se pela divisão em dois grupos pela faixa etária para melhor compreensão dos fatores de risco, as crianças menores de 24 meses (idade 1) e o segundo grupo as crianças maiores que 24 meses (idade 2) com a distribuição de idade e sexo. Os dados socioeconômicos como renda familiar, escolaridade do responsável e tipo de moradia encontram-se representados na tabela 1, juntamente com a história médica pregressa.

O responsável identificado como maior participante foi a mãe totalizando 92,2 % (N= 225), sendo outros participantes representados pelos pais, avós e padrasto totalizando 7,8 % (N= 19). A média de escolaridade dos responsáveis foi de 0,82 % (N=2) não letrados, 55,97 % com até 8anos de estudo, 30,86% (N=72) de 8 a 11 anos de estudo e 13,58 % (N=33) com mais de 11 anos de estudo, representando uma população com baixa escolaridade.



Figura3: Fluxograma do Estudo

A renda familiar relatada no estudo, demonstrou uma população de baixa renda representando 41, 8% (N=102) que vivem com menos de um salário mínimo (até R\$ 788,00), sendo 36,1 % (N=88) de 2 a 3 salários mínimos, 13,1 % (N=32) de 3 a 4 salários mínimos e 8,6 % (N=21) acima de 4 salários mínimos.

Investigando dados do nascimento observou-se 69,7 % (N=170) das crianças nasceram de parto cesariana e 29,9 % (N=73) de parto vaginal. Apenas uma criança apresentou-se como

parto prematuro. A presença de aleitamento materno exclusivo e complementar deu-se em 90,2% da população estudada, obtendo-se uma média de 15,23 meses de aleitamento.

A moradia apresentou-se com distribuição homogênea, sendo que metade da população reside em meio rural e a outra metade em meio urbano, observando-se que essa variável não apresenta associação significativa com o estado nutricional.

Tabela 1: Características demográficas da população estudada

	Variáveis	N (%)	Média (\pm SD)	Min – Max
Sexo	Masculino	111 (45.5)		
	Feminino	133 (54.5)		
Faixa Etária	6 - 24 meses	53 (21,7)		
	24 - 76 meses	191 (78,3)		
	Menos de 1 salário	102 (42.0)		
Renda Familiar	2 – 3	88 (36.2)		
	3 – 4	32 (13.2)		
	Mais de 4 salários	21 (8.6)		
Moradia	Rural	122 (50.0)		
	Urbana	122 (50.0)		
Aleitamento Materno	Sim	220 (90.5)		
	Não	23 (9.5)		
	Mãe	225 (92.2)		
Responsável	Pai	10 (4.1)		
	Avós	5 (2.0)		
	Padrasto	4 (1.6)		
Tipo de Parto	Cesariana	170 (70.0)		
	Vaginal	73 (30.0)		
Duração do aleitamento	Meses	222 (91,0)	15.2 (\pm 13.3)	0 – 51

A verificação do estado nutricional das crianças em análise aos parâmetros de peso, estatura, perímetro cefálico e circunferência do braço, apresentou-se em 4 classificações distintas com a proporção de 0,4% (N=1) considerada baixa estatura, eutróficas 71,7% (N=175), em risco de sobrepeso 16,8% (N=41), sobrepeso 7% (N=17) e obesas 4,1% (N=10). Observou-se que a presença de alterações no peso para acima do indicado para a idade é mais expressiva no sexo feminino com 29,32% (N=39) do total de meninas e com 26,12% (N=25) do total de meninos. A tabela 2 mostra os dados referidos no parágrafo

juntamente com as demais variáveis socioeconômicas e história médica, não identificando-se possíveis associações.

Tabela 2: Estado nutricional e associação com as demais variáveis analisadas

Variáveis	Categorias	Estado Nutricional					Valor p
		Baixa estatura	Eutróficas	Risco de sobrepeso	Sobrepeso	Obesas	
Sexo	Masculino	1 (0,9)	81 (73,0)	16 (14,4)	9 (8,1)	4 (3,6)	0,656
	Feminino	0 (0,0)	94 (70,7)	25 (18,8)	8 (6,0)	6 (4,5)	
Faixa Etária	6 - 24 meses	0 (0,0)	36 (67,9)	14 (26,4)	3 (5,7)	0 (0)	0,123
	24 - 76 meses	1 (0,5)	139 (72,8)	27 (14,1)	14 (7,3)	10 (5,2)	
Renda Familiar	Menos de 1 salário	1 (1,0)	72 (70,6)	17 (16,7)	8 (7,8)	4 (3,9)	0,829
	2 – 3	0 (0,0)	68 (77,3)	11 (12,5)	4 (4,5)	5 (5,7)	
	3 – 4	0 (0,0)	21 (65,6)	8 (25,0)	2 (6,3)	1 (3,1)	
	Mais de 4 salários	0 (0,0)	14 (66,7)	5 (23,8)	2 (9,5)	0 (0,0)	
Moradia	Rural	1 (0,8)	86 (70,5)	20 (16,4)	9 (7,4)	6 (4,9)	0,820
	Urbana	0 (0,0)	89 (73,0)	21 (17,2)	8 (6,6)	4 (3,3)	
Aleitamento Materno	Sim	1 (0,5)	158 (71,8)	36 (16,4)	15 (6,8)	10 (4,5)	0,788
	Não	0 (0,0)	17 (73,9)	5 (21,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	
*Duração do aleitamento	Meses	-	16,36 (± 1,07)	10,71 (± 1,79)	11,73 (± 2,46)	15,51 (± 5,14)	0,072

*Duração de aleitamento materno expresso como média em meses \pm desvio padrão
Representações em n (%)

Quanto aos estoques de ferro no organismo, 240 crianças apresentaram-se com dados suficientes para a análise. Observou-se que 76,66 % (N=184) das crianças eram normais, 7,91% (N=19) apresentaram depleção dos estoques sem a anemia estabelecida, 10 % (N=24) consideradas anêmicas e 5,41 % (N= 13) classificadas como anemia ferropriva. A maior prevalência de alterações nos estoques de ferro foi observada nas crianças abaixo de 24 meses, sendo que 51,02 % (N=25) apresentavam alterações em um total de 49 crianças, em contrapartida, nas crianças maiores que 24 meses, em um total de 191 crianças, 16,23 % (N=31) apresentavam alterações. Avaliando o total de crianças com depleção, anêmicos e ferropênicos, 44,64 % eram representados pelas menores de 24 meses de idade, considerando que o *n* era menor e com maior representatividade no grupo da anemia ferropriva. A tabela 3 demonstra os valores citados e sua distribuição por sexo, idade e demais variáveis socioeconômicas e história médica, identificando as possíveis associações.

Tabela 3: Prevalência de ferropenia em associação com as demais variáveis

		Estágios de ferropenia				P*
		Normal	Anemia Ferropriva	Depleção	Anemia	
Sexo	Masculino	105 (80,8)	4 (3,1)	6 (4,6)	15 (11,5)	0,045
	Feminino	79 (71,8)	9 (8,2)	13 (11,8)	9 (8,2)	
Faixa Etária	6 - 24 meses	24 (49)	10 (20,4)	8 (16,3)	7 (14,3)	<0,001
	24 - 76 meses	160 (83,8)	3 (1,6)	11 (5,8)	17 (8,9)	
Renda Familiar	Menos de 1 salário	76 (76,8)	6 (6,1)	11 (11,1)	6 (6,1)	0,576
	2 – 3	66 (75,9)	6 (6,9)	4 (4,6)	11 (12,6)	
	3 – 4	24 (75)	1 (3,1)	2 (6,3)	5 (15,6)	
	Mais de 4 salários	17 (81)	0 (0)	2 (9,5)	2 (9,5)	
Tipo de Parto	Cesariana	126 (75,9)	9 (5,4)	14 (8,4)	17 (10,2)	0,975
	Normal	57 (78,1)	4 (5,5)	5 (6,8)	7 (9,6)	
Aleitamento Materno	Sim	166 (76,9)	11 (5,1)	16 (7,4)	23 (10,6)	0,444
	Não	17 (73,9)	2 (8,7)	3 (13)	1 (4,3)	
Estado Nutricional	Baixa estatura	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,449
	Eutróficas	137 (79,2)	8 (4,6)	12 (6,9)	16 (9,2)	
	Risco de sobrepeso	25 (64,1)	5 (12,8)	4 (10,3)	5 (12,8)	
	Sobrepeso	12 (70,6)	0 (0)	2 (11,8)	3 (17,6)	
	Obesas	9 (90)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
Total		184 (76,7)	13 (5,4)	19 (7,9)	24 (10)	

Representação por n(%).

*Teste de qui-quadrado

Os valores médios dos parâmetros como hemoglobina apresentaram-se com média de 11,98 g/dl, hematócrito 37,24%, VCM 78,74 fl, RDW 12,93 %, ferro 71,26µg/dl, a ferritina 38,96 ng/ml, transferrina 261mg/dl, saturação da transferrina 23,31 % e capacidade ferropéxica 295,55 µg/L. A tabela 4 demonstra os dados referidos.

Tabela 4: Parâmetros sanguíneos analisados

Parâmetros	N (%)	Média	SD	Mínimo	Máximo
Hematócrito	242 (99,2)	37,24	2,74	29,0	43,9
Hemoglobina	242 (99,2)	11,98	0,98	9,0	14,0
VCM	242 (99,2)	78,79	5,80	61,0	93,0
RDW	242 (99,2)	12,93	1,41	10,0	18,0
Ferro	240 (98,4)	71,25	32,71	7,0	190,0
Ferritina	241 (98,8)	38,96	33,91	0,07	274,5
Transferrina	240 (98,4)	261,52	56,50	95,0	482,0
Saturação da Transferrina	240 (98,4)	23,32	10,95	2,5	57,4
Capacidade ferropéxica	240 (98,4)	295,55	69,18	72,0	540,0

A verificação dos dados do BDNF ocorreu com amostras de soro de 165 crianças consideradas válidas no estudo. A distribuição dos sexos deu-se pela presença de 49,69 % de meninas (N=82) e 50,3% de meninos (N=83). Quanto à idade os menores de 24 meses representaram 20 % (N=33) e maiores de 24 meses 80% (N=132). Por não possuir valor de referência essa neurotrofina foi analisada realizando-se a comparação entre os grupos. Separou-se então 4 grupos para as análises sendo que o primeiro grupo dos normais sem alterações representou 70,30 % (N=116), com depleção 10,3 % (N= 17), 11,51 % (N= 19), com anemia e com anemia ferropriva 7,27 % (N=12), representando 2,41 crianças controle para cada criança com alteração. A seleção das amostras ocorreu pelos resultados dos exames (alterados), qualidade do material biológico e o grupo controle de forma aleatória. Observou-se que nos 4 grupos não houve diferenças significativas nas amostras, o que demonstra a não associação dos níveis de BDNF com os estágios de ferropenia no organismo, representados na tabela 5, juntamente com as variáveis socioeconômicas e história médica progressiva e atual em associação.

Analisando a associação das variáveis hemoglobina, hematócrito, ferritina, transferrina e capacidade ferropéxica com o BDNF, não se observou significância estatística, porém ferro ($p=0,017$), saturação da transferrina ($p=0,048$), VCM ($p=0,014$) e RDW ($p=0,043$) apresentaram-se associações significativas. A correlação do ferro e BDNF foi considerada fraca ($r=0,17$) e positiva e a correlação com VCM, também fraca, porém inversa ($r= 0,191$). A tabela 6 apresenta os dados informados acima.

Tabela 5: Associação dos valores de BDNF com ferropenia e demais variáveis

Variáveis	Categorias	N	BDNF	Valor p*
Sexo ¹	Masculino	83	0,022 (± 0,001)	0,234
	Feminino	82	0,023 (± 0,001)	
Faixa Etária ¹	6 - 24 meses	33	0,022 (± 0,009)	0,856
	24 - 76 meses	132	0,023 (± 0,009)	
Renda Familiar ¹	Menos de 1 salário	64	0,024 (± 0,001) ^a	0,031
	2 - 3	61	0,022 (± 0,001) ^{a,b}	
	3 - 4	23	0,022 (± 0,001) ^{a,b}	
	Mais de 4 salários	17	0,017 (± 0,002) ^b	
Moradia ¹	Rural	76	0,023 (± 0,001)	0,477
	Urbana	89	0,022 (± 0,001)	
Aleitamento Materno ¹	Sim	145	0,023 (± 0,001)	0,199
	Não	20	0,020 (± 0,002)	
Estado Nutricional ¹	Baixa estatura	1	-	0,388
	Eutróficas	116	0,023(± 0,001)	
	Risco de sobrepeso	27	0,021(± 0,001)	
	Sobrepeso	13	0,020(± 0,003)	
Tipo de Parto ¹	Obesas	8	0,019(± 0,002)	0,212
	Cesariana	118	0,023 (± 0,001)	
	Vaginal	47	0,021 (± 0,001)	
Ferropenia ²	Normal	116	0,024 [0,016 - 0,029]	0,452
	Depleção	17	0,019 [0,013 - 0,028]	
	Anemia	19	0,020 [0,017 - 0,025]	
	Anemia ferropriva	12	0,022 [0,012 - 0,028]	

*p ≤ 0.05 = significativo

1 - Teste t para amostras independentes

2 - Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 6: BDNF em associação com os parâmetros sanguíneos

Parâmetros	R	Valor p*
Hemoglobina	0,104	0,186
Hematócrito	0,068	0,386
VCM	0,191	0,014
RDW	- 0,158**	0,043
Ferro	0,185	0,017
Ferritina	0,030	0,706
Transferrina	0,038	0,628
Saturação da Transferrina	0,155	0,048
Capacidade ferropéxica	0,058	0,458

*p ≤ 0.05 = significativo

** Associação inversamente proporcional

8 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra a análise específica de uma população, abrangendo as crianças das escolas de educação infantil e da atenção básica, cuja característica local principal é a ruralidade, sendo esse fator ponto importante a ser considerado. Estudos isolados servem para determinar as características locais e traçar estratégias para a melhora da condição de saúde da população e avaliação dos serviços oferecidos.

O estudo apresentou-se homogêneo quanto à presença de meninos e meninas. Entretanto, no sexo feminino apresentou maior risco de sobrepeso e obesidade, confirmando a atual transição nutricional, pois na avaliação de todas as crianças identificou-se somente uma com déficit estatural em comparação a 68 com alterações de peso. Segundo Vitolo (2008) a obesidade é considerada um importante problema de saúde pública e está condição cresce no Brasil, substituindo o problema da desnutrição pelos problemas do excesso de peso entre o público infantil.

A presença do responsável que mais se envolve com os cuidados em saúde da criança foi a mãe, dados semelhantes ao do estudo de Bueno *et al.* (2006) que relatou a presença da mãe em 90% das avaliações. Esse achado demonstra que a mãe deve ser o principal foco na orientação dos cuidados, pois segundo Walker *et al.* (2007) em seus achados, relatou que a sensibilidade materna foi associada com maior apego infantil e níveis mais elevados de responsabilidade, que foram associados com maior desenvolvimento cognitivo infantil. A presença de outro responsável no presente estudo só se fez presente pela impossibilidade no comparecimento da mãe.

Observou-se também que a maioria dos responsáveis apresentavam baixa escolaridade. O maior nível de instrução, provavelmente, pode repercutir em maior chance de trabalho e de renda, condicionando um melhor acesso aos alimentos e cuidados com a saúde

da criança (MATTA *et al.*, 2005). A educação é vital para os indivíduos e as nações, auxiliando na redução da pobreza. Temos de avançar com intervenções políticas destinadas a evitar essa perda de potencial humano decorrente da falta de acesso a informações (WALKER *et al.*, 2007).

O presente estudo também utilizou uma associação de dados para a investigação da anemia, não somente a dosagem de hemoglobina. O método tradicional de punção de sangue para a realização do hemograma apresenta desvantagem na sua coleta pelo desconforto proporcionado ao público infantil e por tornar-se mais oneroso, porém, em contrapartida, amplia a possibilidade no fornecimento de dados, não se limitando apenas a um parâmetro. Dessa forma facilita a identificação da depleção dos estoques de ferro, proporcionando uma intervenção precoce nos cuidados com a criança. Observou-se como metodologia dos estudos revisados, que em sua maioria eram estudos transversais, com método de avaliação o uso fotômetro portátil (HemoCue), como no estudo de Matta *et al.* (2005) no Rio de Janeiro, no qual avaliou 865 por esse método.

A prevalência de 15,41 % de anemia foi baixa comparada aos outros estudos, inclusive estudos regionais como o de Silla *et al.* (2013). A depleção totalizou 7,91 % da amostra, se analisarmos em conjunto as três alterações (anemia, anemia ferropriva e depleção), totalizariam 23,32 % de alterações, considerado ainda baixo esse valor. Acredita-se que o fator moradia provavelmente está associado a esses achados, pois as características demográficas são ponto importante no consumo de alimentos fontes de ferro. No estudo de Bueno *et al.* (2006) a prevalência de anemia observada foi de 68,8%, relatando também, que baixo nível socioeconômico desta população os torna mais vulneráveis ao hábito alimentar inadequado no ambiente familiar e às infecções parasitárias e respiratórias, podendo comprometer o apetite e a absorção de nutrientes. Entre os menores de 24 meses, também é

importante ressaltar a baixa aceitação de alimentos fonte de ferro, principalmente aqueles que possuem ferro na forma heme.

Observou-se também no presente estudo, que a faixa etária mais atingida com ferropenia, foi a das crianças menores de 24 meses, apresentando-se estatisticamente associadas essas variáveis. Em seu estudo Vieira e Ferreira (2010) relataram que de modo geral, a partir dos seis meses, quanto menor a idade, maior o risco de anemia, de forma que essa variável tem sido referida como o principal fator biológico associado a esse agravo, possivelmente, devido a diferenciais na velocidade de crescimento, aumentando a demanda nutricional e, gerando maior susceptibilidade ao desenvolvimento da anemia quando em circunstâncias de ingestão deficiente de ferro. Neste mesmo estudo, foi observado também que a menor prevalência encontrada nos estudos foi de 22,2% e a maior de 54,0%, sendo a média ponderada pelo tamanho amostral de 40,1%. Sendo que quando a anemia apresenta níveis acima de 40% a causa mais comum é a deficiência de ferro dietético devido à baixa ingestão de fontes desse micronutriente e/ou ao alto consumo de inibidores de sua absorção, fatores que devem ser considerados no contexto das ações de prevenção e controle.

Em estudo de Silla *et al.* (2013) identificou-se que a prevalência muito alta de anemia detectada em crianças entre 18 e 24 meses de idade (76%) em seus achados é provavelmente, um reflexo da nutrição início da vida. Jordão *et al.* (2009) também identificou em análise de vários estudos que crianças entre 6 e 24 meses apresentam risco duas vezes maior para desenvolver anemia do que aquelas entre 25 e 60 meses e que ainda é a mais comum carência nutricional. Dados confirmados na presente pesquisa.

O aleitamento materno pode ser um ponto importante nessa baixa prevalência. Os dados do estudo demonstram que a média de meses de amamentação ultrapassa o mínimo indicado pelo Ministério da Saúde (2002), como seguro para o desenvolvimento da criança. Esse fato pode ser consequência do trabalho realizado de conscientização pela equipe

multiprofissional de saúde através da oferta de educação permanente para a população, priorizando o cuidado com a gestante.

A renda familiar, apesar de ser considerada baixa na maioria da população do estudo não foi fator determinante nos resultados. A não-associação da presença de anemia e renda, neste estudo, pode estar relacionada à homogeneidade da amostra. Segundo o estudo de Matta *et al.* (2005) a prevalência observada foi de 47,3 % de anemia em crianças e a renda familiar per capita também não demonstrou associação significativa.

Esse estudo considerado precursor em humanos até o momento, detectou mesmo que fracas, associações com parâmetros sanguíneos e BDNF. O fator neurotrófico derivado do cérebro está envolvido na plasticidade neuronal e formação do hipocampo, sugerindo-se que sua deficiência pode gerar atrasos cognitivos, sendo essa também uma consequência relatada na anemia ferropriva. Apesar de nosso estudo não demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os 4 grupos (normal, anemia ferropriva, depleção e anemia) em relação aos níveis de BDNF, esse achado não pode ser considerado definitivo, pois os dados isolados apontam para uma associação fraca mas significativa com o ferro, saturação da transferrina, RDW e VCM e níveis de BDNF. A população em estudo compreende uma amostra pequena e possui características peculiares, sendo necessários novos estudos para a confirmação dos resultados.

Em estudos realizados com animais esses achados se confirmam e demonstram que o hipocampo é especialmente vulnerável a anemia nos primeiros anos de vida. Para a realização dos estudos com roedores a restrição de ferro ocorre na dieta materna, resultando em anemia na prole. Além de a prole apresentar aprendizagem espacial prejudicada, a eletrofisiologia do hipocampo mostra-se anormal juntamente com a expressão do gene e BDNF. Em conjunto, estas observações sugerem um requisito crítico para o ferro durante o desenvolvimento do hipocampo para estabelecer a estrutura e função de um adulto normal. Determinaram também

que em modelos animais há períodos críticos no qual devem ser feitas as intervenções para a recuperação das perdas cognitivas. Relata-se também, que a falta de ferro neuronal, independente de outros efeitos da anemia, altera o BDNF e que a reposição de ferro de uma maneira sensível ao tempo promove a normalidade da expressão gênica (FRETHAM *et al.*, 2012).

Em estudo realizado por Kennedy *et al.* (2014) com roedores, identificou que somente a suplementação de ferro no início da vida dos animais, pode não ser o suficiente para a recuperação das perdas cognitivas e que o tratamento coadjuvante com colina auxiliou na melhora da resposta sináptica do hipocampo em roedores. Demonstrou também que a deficiência neonatal de ferro diminui a memória de reconhecimento e gera deficiências na vida adulta. A terapia com ferro não consegue restaurar a saúde total do cérebro, há uma necessidade de identificar terapias farmacológicas baseadas em evidências que moderar ou aliviar os efeitos a longo prazo.

No estudo de Tran *et al.* (2008), no qual induziu-se uma deficiência de ferro de 40% através de dieta modificada em ratas prenhas, observou-se baixos níveis de BDNF no filhotes, que foram mantidos com dietas deficitárias e desmame precoce para continuação do estudo. Observou-se também que o organismo tenta produzir novos mecanismos compensatórios. Estes resultados sugerem que a homeostase do ferro é fundamental para o BDNF no início da vida. Determinar as consequências da deficiência na proliferação celular, será valiosa para a compreensão de como o BDNF participa na modulação do hipocampo precoce em desenvolvimento, sugerindo-se que a deficiência de ferro coloca um freio no desenvolvimento do hipocampo. Permanece ainda desconhecido se essas alterações são consequências da falta de ferro neuronal por si só, ou de outros fatores de confusão neste modelo de investigação. O estudo também sugere a possibilidade de que as intervenções para um aumento na expressão

do BDNF pode funcionar como uma abordagem terapêutica para minimizar os efeitos agudos de longo prazo.

O peso corporal não apresentou significância estatística com o BDNF, sendo comprovado também no estudo de El-Gharbawy *et al.* (2006), no qual avaliou as dosagens de BDNF em crianças com sobrepeso e obesidade em comparação com as eutróficas, resultando a não associação das variáveis.

Em estudo realizado com 106 escolares nascidos prematuros, de 25 a 32 semanas, encontrou significativa a associação entre os níveis de cortisol e BDNF, porém somente nos meninos. Sugere também que o estresse gerado pela prematuridade pode estar relacionado ao desempenho cognitivo e que a adversidade precoce é conhecida por afetar o comportamental e os sistemas fisiológicos em longo prazo. Derivado do cérebro, o BDNF é uma neurotrofina importante que é amplamente expressa, especialmente na região pré-frontal e no hipocampo, tendo efeitos a longo prazo na sobrevivência neuronal e na plasticidade sináptica. Ela pode ser afetada por estresse físico, ambiental e psicológico. No entanto, as relações entre a adversidade precoce, os níveis de BDNF, e cognição em crianças pequenas ainda são desconhecidos (CHAU *et al.*, 2015).

9 CONCLUSÃO

Os resultados aqui apresentados demonstram que a população estudada apresenta baixa prevalência de anemia, observando que o trabalho realizado pela equipe de saúde desde a gestação pode ter reflexo nesses achados, enfatizando que a educação em saúde com a população é fundamental para a prevenção de agravos. Observou-se também, que a população tem em sua característica maior possibilidade do consumo de alimentos in natura fontes de ferro produzido pela própria família, devido à ruralidade, possibilitando o acesso a uma alimentação mais adequada e suficiente para o público infantil.

Mas, ainda pouco se sabe da ligação entre a ferropenia com o desenvolvimento neural. Sabe-se que a anemia gera consequências que podem ser irreversíveis no cognitivo da criança, mas ainda não está bem elucidado o papel do ferro na plasticidade neuronal em humanos. Observou-se somente associações do BDNF com parâmetros isolados, necessitando-se de uma maior investigação dos mecanismos envolvidos nesse processo. Sugere-se que o estudo possa ser reproduzido em futuras pesquisas para melhor esclarecimento dos fatores e para que ocorra a intervenção precoce e favorecimento do neurodesenvolvimento infantil.

Conhecer e monitorar os hábitos alimentares da população e desenvolver ações educativas objetivando garantir a adoção de uma alimentação adequada não só são medidas importantes na prevenção da anemia, mas também na prevenção de agravos à saúde.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, Naoki *et al.* New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain related diseases. **World Journal of Biological Chemistry**. v. 5, n. 26, p. 409-428, Nov. 2014.
- ANDRADE, Maria Margarida. **Introdução a metodologia do trabalho científico**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2003.
- ASSUNÇÃO, Maria Cecília Formoso *et al.* Anemia em menores de seis anos: estudo de base populacional em Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**. v. 41, n.3, p.328-335. 2007.
- BLEGEN, Mariah B. *et al.* Multigenerational effects of fetal-neonatal iron deficiency on hippocampal BDNF signaling. **Physiological Reports**.v. 1, n.5, p. 01-10. 2013.
- BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrini; BARBOSA, Teresa Negreira Navarro; FERREIRA, Ana Maria do Amaral. In: PALMA, Domingos; ESCRIVÃO, Maria Arlete M. S.; OLIVEIRA, Fernanda Luisa Ceragioli. **Nutrição Clínica: Na Infância e na Adolescência**. 1. ed. Manole, 2009.
- BRAGA, Josefina A. P.; VITALLE, Maria Sylvia S. Deficiência de ferro na criança. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**.v. 32, n. 2, p. 38-44. 2010.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. Incorporação das Curvas de Crescimento da Organização Mundial de Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN. Disponível em: http://nutricao.saude.gov.br/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf, acesso em 05 de março de 2013.
- _____, Ministério da Saúde. **Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Oficina de trabalho “Carências Nutricionais: Desafio para Saúde Pública”**. 2004.
- _____, Ministério da Saúde. **Guia Alimentar para Crianças menores de 2 anos**. 2002.
- _____, Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de condutas gerais**. 1. ed. Brasília: 2013.

BUENO, MB; SELEM, SS; Arêas, JA; FISBERG, RM Prevalência e fatores associados à anemia entre crianças atendidas em creches públicas de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 9, n. 4, p. 462-467. 2006.

CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC). **Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States**. v. 1-36. 1998. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00051880.htm>. Acesso em 10 de março de 2015.

CGAN. Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. Disponível em <http://nutricao.saude.gov.br/ferro1.php>, acesso em 16 de setembro de 2012.

CHAU, C. M. Y. *et al.* The val66met brain-derived neurotrophic factor gene variant interacts with early pain exposure to predict cortisol dysregulation in 7-year-old children born very preterm: implications for cognition. **Neuroscience**. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.044>, acesso em 02 de dezembro de 2015.

DUNCAN, Bruce B. *et al.* **Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseada em Evidências**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

EL-GHARBAWY, Areeg H. *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Lean and Overweight Children and Adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 91, n. 9, p. 3548–3552, Set. 2006.

FILHO, Malaquias Batista; SOUZA, Ariani Impieri; BRESANI, Cristiane Campello. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.13, n.6, p.1917-1922. 2008.

FRETHAM, SJ; CARLSON ES; GEORGIEFF, MK. The role of iron in learning and memory. **Adv Nutr**. v.2, n.2, p.112-21, mar. 2011.

FRETHAM, S. J. B. *et al.* Temporal Manipulation of Transferrin-Receptor-1 Dependent Iron Uptake Identifies a Sensitive Period in Mouse Hippocampal Neurodevelopment. **Hippocampus**. v. 22, n. 8, p. 1691-1702, ago.2012.

FURASTÉ, Pedro Augusto. **Normas técnicas para trabalho científico: ABNT 2014**. 17. ed. Porto Alegre: Dáctilo Plus, 2014.

GIUGLIANI, Elsa. Aleitamento materno e desenvolvimento cognitivo. **Jornal de Pediatria**. v. 79, n. 1, p. 97-100. 2003.

GEORGIEFF, Michael K. Long-term Brain and Behavioral Consequences of Early Iron Deficiency. **Nutr Rev**. v.69, (Suppl 1), p. S43-S48, Nov. 2011.

GRAY, Juliete *et al.* Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. **Diabetes**. v. 55, p. 3366-3371, dez. 2006

GUNNAR, Megan R. *et al.* The BDNF Val66Met polymorphism moderates early deprivation effects on attention problems. **Dev Psychopathol**. v. 24, n. 4, p. 1215-1223. 2012.

HULLEY, Stephen B. *et al.* **Delineando a pesquisa clínica: Uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese das Informações – Vicente Dutra – RS**. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>, acesso em 20 de agosto 2012.

JORDÃO, RE; BERNARDI, JL.; BARROS FILHO, A de A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 27, n. 1, p. 90-98. 2009.

KENNEDY, Bruce C. *et al.* Prenatal Choline Supplementation Ameliorates the Long-Term Neurobehavioral Effects of Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Rats. **The Journal of Nutrition Ingestive Behavior and Neurosciences**. p.1858 – 1865, Set. 2014.

MATTA, Isabela Escórcio Augusto *et al.* Anemia em crianças menores de cinco anos que frequentam creches públicas do município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v. 5, n.3, p. 349-357, jul / set. 2005.

MCALLISTER, A. Kimberley. Quick guide BDNF. **Current Biology**. v. 12, n. 9, p. 310. 2002.

MOLENDIJK, M. L. *et al.* BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity. **Trans Psychiatry**. v. 2, n. 74, p. 1-8. 2012.

- OSÓRIO, M. M. Fatores determinantes da anemia em crianças. **Jornal de Pediatria**. v. 4, n. 78, p. 269-278. 2002.
- PALMAS, Domingos; ESCRIVÃO, Maria A. M. S.; OLIVEIRA, Fernanda L. C. **Nutrição clínica: na infância e na adolescência**. 1. ed. Manole, 2009.
- RAO, Raghavendra. *et al.* Fetal and neonatal iron deficiency causes volume loss and alters the neurochemical profile of the adult rat hippocampus. **Nutr Neuroscience**. v. 14, n. 2, p. 59-65, mar. 2011.
- ROCHA, Daniela da Silva *et al.* Estado nutricional e prevalência de anemia em crianças que frequentam creches em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 26, n. 1, p. 6-13. 2008.
- RODRIGUES, Valdete Carreira *et al.* Deficiência de ferro, prevalência de anemia e fatores associados em crianças de creches públicas do oeste do Paraná, Brasil. **Revista de Nutrição**. v. 24, n. 3, p. 407-420, mai/jun. 2011.
- SCARPARO, Ariane Fazzolo *et al.* Reflexões sobre o uso da Técnica Delphi em pesquisas na Enfermagem. **Rev Rene**. v.13, n.1, p.242-251. 2012.
- SILLA, Lucia Mariano da Rocha *et al.* High Prevalence of Anemia in Children and Adult Women in an Urban Population in Southern Brazil. **Plos One**. v. 8, n. 7, p. 1-6, jul. 2013.
- SILVA, Regina Coeli; FERREIRA, Haroldo da Silva. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. **Revista de Nutrição**. v. 23, n.3, p. 433-444, maio/jun. 2010.
- 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. **Revista de Saúde Pública**. v. 35, n.1, p. 66-73. 2001.
- SOARES, Jose Luiz M. Flores *et al.* **Métodos Diagnósticos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- STOLTZFUS, R. J. Iron deficiency: global prevalence and consequences. **Food Nutr Bull**. v. 24, n. 4, p. 99-103. 2003.
- SZARFARC, Sophia C. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n.2, p.2-7. 2010.

TEXEL, Sarah J. *et al.* Celuloplasmin deficiency results in an anxiety phenotype involving deficits in hippocampal iron, serotonin, and BDNF. **J. Neurochem.** n. 120, p. 125-134. 2012.

THOMASON, Moriah E. *et al.* BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children. **Frontiers in Human Neuroscience.** v. 3, n. 55, p.1-10, nov. 2009.

TRAN, Phu V. *et al.* Early-Life Iron Deficiency Anemia Alters Neurotrophic Factor Expression and Hippocampal Neuron Differentiation in Male. **The Journal of Nutrition.** v.138, p. 2495–2501. 2008.

TRAN, Phu V. *et al.* Long-Term Reduction of Hippocampal BDNF Activity Following Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Adult Rats. **Pediatr Res.** v. 65, n. 5, p. 493-498, mai. 2009.

UNICEF. **The state of the world's children.** Oxford University Press: New York. 1998.

VELLOZO, Eliana P.; FISBERG, Mauro. O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** v. 32, n. 2, p. 134-139. 2010.

VIEIRA, Regina Coeli da Silva; FERREIRA, Haroldo da Silva. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. **Revista de Nutrição.** v. 23, n.3, p.433-444, mai/jun. 2010.

VITOLO, Márcia Regina. **Nutrição da Gestação ao Envelhecimento.** 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2008.

WALKER, Susan P. *et al.* Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. International Child Development Steering Group. **Lancet.** v. 369, p. 145-157, jan. 2007.

WATERHOUSE, Emily G.; XU, Baoji. New insights into the Role of Brain-derived Neurotrophic Factor in Synaptic Plasticity. **Mol Cell Neurosci.** v. 42, n. 2, p. 81-89, out. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Growth reference.** Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>> Acesso em: 07 de fevereiro de 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. **A guide for programme managers.** Genebra. 2001.

YOSHII, Akira; PATON, Martha Constantine. Postsynaptic BDNF-TrkB Signaling in Synapse Maturation, Plasticity, and Disease. **Developmental Neurobiology**. p. 304-322, out. 2009.

ZANIN, Francisca Helena *et al.* Determinants of Iron Deficiency Anemia in a Cohort of Children Aged 6-71 Months Living in the Northeast of Minas Gerais, Brazil. **Plos One**. v. 10, n.10, p. 1-14, out. 2015.

10. ARTIGO

ANEMIA FERROPRIVA E POSSÍVEIS ASSOCIAÇÕES COM FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM CRIANÇAS

Milene Urrutia de Azevedo¹

Maurício Barth²

Clarissa Gama³

Liane Esteves Daudt⁴

Resumo:

Introdução: A Anemia pode ser definida como um estado em que a concentração de hemoglobina no sangue está anormalmente baixa, em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, sendo o ferro o mais presente. A anemia no início do desenvolvimento humano altera a fisiologia do hipocampo em desenvolvimento. O BDNF é um gene que codifica uma neurotrofina crucial para o apoio da estrutura dendrítica e plasticidade sináptica, sendo necessário para suportar a sobrevivência e diferenciação celular durante o desenvolvimento do hipocampo. Esse estudo objetivou a investigação das possíveis associações da ferropenia com os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em crianças de uma população do interior Rio Grande do Sul, Brasil. **Metodologia:** Realizou-se um estudo de caso-controle, com 165 indivíduos de 6 a 76 meses de ambos os sexos, para a análise do BDNF. A avaliação consistiu na coleta de sangue para análise do hemograma, ferro, ferritina, capacidade ferropéxica, transferrina, saturação da transferrina e BDNF, juntamente com a aplicação de questionário estruturado. **Resultados:** Observou-se que não houve diferenças significativas nas amostras dos grupos de depleção, anêmicos, anemia ferropriva comparado ao grupo dos normais, o que demonstra a não associação dos níveis de BDNF com os estágios de ferropenia no organismo. Na análise da associação das variáveis hemoglobina, hematócrito, ferritina, transferrina e capacidade ferropéxica com o BDNF, não observou-se significância estatística, porém ferro ($p=0,017$), saturação da transferrina ($p=0,048$), VCM ($p=0,014$) e RDW ($p=0,043$) apresentaram-se significativas as associações com o BDNF. **Conclusão:** Os nossos resultados demonstram que ainda pouco se sabe da ligação entre a ferropenia com o desenvolvimento cerebral, sugerindo-se que o estudo possa ser reproduzido em futuras pesquisas para melhor esclarecimento dos fatores envolvidos nesse mecanismo complexo e para que ocorra a intervenção precoce e favorecimento do neurodesenvolvimento infantil.

Palavras-Chave: Anemia ferropriva, crianças e BDNF

1 Aluna mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

2 Aluno de iniciação científica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

3 Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

4 Professora Doutora Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

IRON DEFICIENCY ANEMIA AND POSSIBLE ASSOCIATIONS WITH BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) IN CHILDREN

Milene Urrutia de Azevedo¹

Maurício Barth²

Clarissa Gama³

Liane Esteves Daudt⁴

Abstract

Introduction: Anemia can be defined as a condition manifested by an abnormally low concentration of blood hemoglobin due to the lack of one or more essential nutrients, the most prevalent of which is iron. Anemia in early human development alters hippocampal physiology. BDNF is a gene encoding a neurotrophin critical for the support of dendritic structure and synaptic plasticity. It is necessary to support cell survival and differentiation during the development of the hippocampus. The aim of this study was to investigate possible associations between iron deficiency and brain-derived neurotrophic factor levels in children of a population from the countryside of Rio Grande do Sul, Brazil. **Methodology:** We conducted a case-control study, with 165 individuals of 6-76 months of age, of both genders to analyze the BDNF. The assessment consisted of blood sample collection to measure blood count, iron, ferritin, total iron-binding capacity, transferrin, transferrin saturation, and BDNF, along with the administration of a structured questionnaire. **Results:** No significant differences were observed in the samples of anemic, iron deficiency anemia, depleted and normal groups, which shows a lack of association between BDNF levels and iron deficiency stages in the body. The association between hemoglobin, hematocrit, ferritin, transferrin and total iron-binding capacity with BDNF, was not statistically significant, however, iron ($p = 0.017$), transferrin saturation ($p = 0.048$), MCV ($p = 0.014$) and RDW ($p = 0.043$) showed significant associations with BDNF. **Conclusion:** Our results show that little is known about the link between iron deficiency and brain development, which suggests that the study should be replicated in future research to improve the understanding of the factors involved in this complex mechanism and for an early intervention and improvement of children's neurodevelopment.

Keywords: Iron deficiency anemia, children and BDNF

1 Master's student at the Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

2 Undergraduate student, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

3 Associate Professor at the Department of Psychiatry and Legal Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

4 Doctoral Advisor at the Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

1 INTRODUÇÃO

A Anemia pode ser definida como um estado em que a concentração de hemoglobina no sangue está anormalmente baixa, em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência. Contudo, apesar da ausência de vários nutrientes contribuírem para a ocorrência de anemias carenciais, indiscutivelmente o ferro é, dentre todos, o mais presente. A anemia por Deficiência de Ferro resulta de longo período de balanço negativo entre a quantidade de ferro biologicamente disponível e a necessidade orgânica desse oligoelemento. É atualmente um dos mais graves problemas nutricionais mundiais em termos de prevalência^{8,15}.

É considerada a doença mais prevalente no mundo e constitui-se no distúrbio nutricional usualmente mais frequente na infância, independente do desenvolvimento econômico do país⁷. Apesar da ausência de um levantamento nacional, e somente levantamentos regionais, existe consenso na comunidade científica de que a Anemia por Deficiência de Ferro é o problema nutricional de maior magnitude no Brasil, e atinge todas as classes de renda. Os estudos regionais, mais recentes, indicam prevalências que variam de 10 até 80% conforme a faixa etária. No estudo de Silla *et al*²² (2013), realizado no mesmo estado, com mulheres não gestantes e crianças de 18 a 72 meses de idade, observou-se uma prevalência de anemia em 45,4 % das crianças avaliadas.

Crianças menores de cinco anos estão entre os grupos mais vulneráveis à anemia, devido ao aumento das necessidades de ferro imposto pela expansão da massa celular e crescimento dos tecidos. Desigualdades no consumo de carne e de alimentos enriquecidos, na disponibilidade de suplementos de ferro, no acesso à assistência médica, na frequência das infecções e parasitas intestinais contribuem para essas diferenças. Os fatores envolvidos na etiologia da anemia ocorrem dentro de um contexto político, econômico e social que, quando adverso, levam a uma precariedade da qualidade de vida e saúde da população e colaboram

para o agravamento do quadro de carências nutricionais nos grupos mais vulneráveis. Esses dados indicam que a anemia constitui um problema nutricional de grande magnitude em nosso meio, superando a desnutrição energético-protéica¹⁷.

As repercussões da deficiência de ferro podem ser determinantes no desenvolvimento psicomotor e cognitivo na primeira infância e o comprometimento nas aquisições de habilidades cognitivas e no rendimento intelectual nos escolares. Sendo descrito em inúmeros trabalhos há três décadas que o desenvolvimento cognitivo de um indivíduo é um processo complexo e influenciado por diversos fatores de ordem genética e ambiental, que interagem entre si. Embora não haja comprovação, uma vez que os resultados são ainda objetos de controvérsias teóricas e metodológicas, os diversos estudos na área sugerem que a anemia ferropriva em fases precoces da vida, sobretudo no período em que se processa o crescimento e o desenvolvimento cerebral, mesmo após tratamento por tempo adequado, pode afetar de maneira irreversível as funções cognitiva, motora, auditiva e visual, sendo que o comprometimento cognitivo, a manifestação sistêmica mais preocupante da anemia ferropriva^{4,13,28}.

A deficiência de ferro no início da vida afeta pelo menos três grandes domínios neurocomportamentais, incluindo a velocidade de processamento, afeto e aprendizagem e na memória, sendo este último particularmente proeminente. A anemia precoce altera a fisiologia do hipocampo em desenvolvimento, a região do cérebro responsável pelo aprendizado e memória de reconhecimento. Nos primeiros anos de vida resulta em déficits de aprendizagem e memória que persistem além do período, apesar do tratamento farmacológico com ferro. Nos seres humanos o hipocampo é submetido a um período de rápido crescimento nos primeiros anos de vida, coincidente com o aparecimento da memória de reconhecimento dependente do hipocampo. O metabolismo energético, bem como a captação e utilização de ferro aumentam rapidamente no hipocampo durante este período. Assim, as deficiências de

nutrientes durante o neurodesenvolvimento pode produzir efeitos de gravidade variável entre regiões do cérebro afetados. Os efeitos nos genes de plasticidade também são evidentes no hipocampo em desenvolvimento, o que demonstra um efeito nos genes envolvidos no desenvolvimento estrutural, na função sináptica, plasticidade neuronal e fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)¹².

O BDNF é um gene que codifica uma neurotrofina crucial para o apoio da estrutura dendrítica e plasticidade sináptica. Ele é necessário para suportar a sobrevivência e diferenciação celular durante o desenvolvimento do hipocampo. É produzido por neurônios e desempenha um papel importante na cognição e no humor. A sinalização do BDNF aprimora a plasticidade sináptica e estimula a neurogênese, tornando-se essencial para o desenvolvimento do hipocampo. Menores níveis de BDNF estão associados com a depressão e ansiedade em seres humanos e em modelos animais. Os mecanismos subjacentes à baixa regulação de BDNF permanecem incertos, mas uma possibilidade é a ocorrência de modificações epigenéticas estáveis^{11,3,25}.

A importância do ferro para a função de várias enzimas mitocondriais, bem como para o BDNF é comprovada. A deficiência desse nutriente nas mitocôndrias não se restringe somente à síntese de ATP, mas também afeta as funções mais amplas de mitocôndrias com implicações significativas para a função neuronal, plasticidade, e saúde em geral. Também afeta negativamente a aprendizagem discriminativa fundamental e comportamentos de memória, alterando o hipocampo em desenvolvimento através de mecanismos muito diferentes que perturbam o equilíbrio entre os principais processos metabólicos e estruturais e reguladores¹¹.

A importância do ferro para a função de várias enzimas, bem como para o BDNF, encontra-se em investigação. Embora haja complexidade nessas interações e pouca descrição dos mecanismos, qualquer interrupção no equilíbrio destes processos tem o potencial de

perturbar o desenvolvimento neuronal com repercussões duradouras de aprendizagem e de comportamento da memória principalmente no público infantil.

Esse estudo objetivou a investigação das possíveis associações da ferropenia com os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em crianças de uma população do interior Rio Grande do Sul.

2 METODOLOGIA

Desenvolveu-se um estudo de caso-controle a partir de um estudo transversal realizado para a identificação de crianças ferropênicas no município de Vicente Dutra, que está situado ao norte do Rio Grande do Sul, Brasil.

A seleção dos participantes deu-se por conveniência. A busca ativa das crianças ocorreu através da divulgação da pesquisa em reuniões nas Escolas de Educação Infantil e visitas domiciliares das Agentes Comunitárias de Saúde – ACSs e Visitadoras do Programa Primeira Infância Melhor – PIM. Desenvolveu-se no período de junho de 2014 a junho de 2015, totalizando 13 meses de coleta e 31 dias de avaliação.

Incluiu-se no estudo crianças que se encontravam na faixa etária de 6 a 76 meses de idade, sendo excluídas crianças portadoras de doenças crônicas e episódio febril infeccioso no momento da coleta.

A avaliação do estudo consistiu na aplicação de um questionário estruturado para a pesquisa contendo informações socioeconômicas, gestacionais, história médica pregressa e atual. Nas amostras de sangue, foram analisadas as seguintes variáveis: Hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, VCM, RDW), ferro, ferritina, transferrina, capacidade ferropéxica, saturação da transferrina e dosagem de BDNF. Adotaram-se como pontos de corte indicativos de ferropenia, as referências segundo a OMS, como mostra o quadro 1.

Para a classificação de anemia considerou-se a hemoglobina abaixo de 11,0 g/dl (crianças de 6 a 59m) e 11,5g/dl (5 a 6 anos) e para a classificação de anemia ferropriva considerou-se juntamente com as alterações da hemoglobina a ferritina abaixo de 12 mg/l podendo estar alterado os demais parâmetros. Como indicativo de depleção dos estoques de ferro adotou-se hemoglobina normal, ferritina abaixo de 12 mg/l e/ou demais parâmetros alterados.

A coleta de sangue periférico deu-se por punção de 10 ml de sangue com seringa e agulha 0.25mm. Para a análise do hemograma utilizou-se automação em hematologia, ABX, micros 60. Para a análise do ferro o teste realizado no equipamento Advia 1800 da SIEMENS sendo a metodologia o teste colorimétrico Ferrozina colorimétrico, a ferritina realizado no equipamento Centaur XP da SIEMENS sendo a metodologia de quimioluminescência, a transferrina- teste realizado no equipamento Advia 1800 da SIEMENS sendo a metodologia por imunoturbidimetria, a saturação da transferrina Calculado Advia 1800 e a capacidade ferropéxica realizado no equipamento Advia 1800 da SIEMENS e a metodologia foi teste Ferrozina colorimétrico. Os níveis de BDNF soro foram medidos utilizando um ELISA de sanduíche, de acordo com o protocolo do fabricante (Chemikine™, Milipore, EUA). Equipamentos e metodologias utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica e Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e laboratório de referência do Município.

Os resultados foram avaliados através do programa estatístico SPSS v.18.0. As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas foi realizado o teste de normalidade para verificar as distribuições. As variáveis com distribuição normal foram representadas por média e desvio padrão. Já as com distribuição assimétrica foram representadas pelos quartis. Foram realizados testes bivariados

(teste de qui-quadrado, teste t ou Mann-Whitney, ANOVA com um Post-hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis com um Post-hoc de Dunn).O nível de significância utilizado foi de 0,05.

O cálculo da amostra foi realizado através do programa Winpepi V 11.43 estimando-se uma prevalência de 40% de anemia na população infantil conforme dados da literatura, com nível de confiança de 95% e erro de 7% para a identificação do público alvo do estudo. Para a análise do BDNF, considerou-se esse estudo como pioneiro em humanos, em função da ausência de dados como referência.

O referido projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA através da submissão a Plataforma Brasil, com aprovação CAAE: 23517313.0.0000.5327.

Durante a realização da pesquisa, foram obedecidos todos os preceitos éticos constantes na Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Pesquisas em saúde com Seres Humanos.

A autorização para a coleta das informações ocorreu através da assinatura, pelo responsável da criança, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado no dia da coleta.

Esta pesquisa não apresenta conflitos de interesse.

3 RESULTADOS

A partir de um estudo transversal com 244 crianças representando 77% da população infantil local, na faixa etária do estudo, identificou-se com idade entre 7 a 76 meses de ambos os sexos, as crianças anêmicas, as com anemia ferropriva e as com depleção dos estoques de ferro, no qual foram pareadas com as não ferropênicas, representando 2,41 crianças controle para cada criança com alteração.

A verificação dos dados do BDNF ocorreu com amostras de soro de 165 crianças consideradas válidas no estudo, sendo esse número determinado por 1 Kit Elisa, no qual

possui 165 testes. A distribuição dos sexos deu-se pela presença de 49,69% de meninas (N=82) e 50,3% de meninos (N=83). Quanto à idade, os menores de 24 meses representaram 20 % (N=33) e maiores de 24 meses 80% (N=132). Por não possuir valor de referência, essa neurotrofina foi analisada realizando-se a comparação entre os grupos. Nos 4 grupos não houve diferenças significativas nas amostras, o que demonstra a não associação dos níveis de BDNF com os estágios de ferropenia no organismo, representados na tabela 1, juntamente com as variáveis socioeconômicas e história médica pregressa e atual em associação com a neurotrofina. Destaca-se entre as variáveis analisadas a homogeneidade da amostra, a presença importante da mãe como o principal responsável, aleitamento materno presente na maioria dos indivíduos com média de duração maior que o mínimo indicado pelo Ministério da Saúde (6 meses) e a presença importante da ruralidade. Optou-se pela divisão em dois grupos pela faixa etária para melhor compreensão dos fatores de risco, as crianças menores de 24 meses (idade 1) e o segundo grupo as crianças maiores que 24 meses (idade 2) com a distribuição de idade e sexo.

Na análise da associação das variáveis hemoglobina, hematócrito, ferritina, transferrina e capacidade ferropéxica com o BDNF, não observou-se significância estatística, porém ferro ($p=0,017$), saturação da transferrina ($p=0,048$), VCM ($p=0,014$) e RDW ($p=0,043$) apresentaram-se significativas as associações. A correlação do ferro e BDNF foi considerada fraca ($r=0,17$) e positiva e a correlação com VCM, também fraca porém inversa ($r= -0,19$). A tabela 2 apresenta os dados informados acima.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra a análise específica de uma população, abrangendo as crianças das escolas de educação infantil e do atendimento na UBS, cuja característica local principal é a ruralidade, sendo esse fator ponto importante e ser considerado. Estudos isolados

servem para determinar as características locais e traçar estratégias para a melhora da condição de saúde da população e avaliação dos serviços oferecidos. A maioria dos estudos que relacionam anemia como possível causa de fatores sociais, foram realizados, porém em grandes centros.

Considerou-se homogêneo o estudo quanto à presença de meninos e meninas. A presença do responsável que mais se envolve com os cuidados em saúde da criança foi a mãe, dados semelhantes ao do estudo de Bueno *et al*⁷(2006) que relatou a presença da mãe em 90% das avaliações. A presença de outro responsável no estudo só se observou pela impossibilidade no comparecimento da mãe. Detectou-se também que as maiorias dos responsáveis apresentavam baixa escolaridade. Esse achado demonstra que a mãe deve ser o principal foco na orientação dos cuidados. Walker *et al*³⁰(2007) relatou que a sensibilidade materna foi associada com maior apego infantil e níveis mais elevados de responsabilidade, que foram associados com maior desenvolvimento cognitivo infantil.

O presente estudo utilizou uma associação de dados para a investigação da anemia, não somente a dosagem de hemoglobina. O método tradicional de punção de sangue para a realização do hemograma leva desvantagem na sua coleta pelo desconforto proporcionado ao público infantil e por tornar-se mais oneroso, porém em contrapartida amplia a possibilidade no fornecimento de dados, não limitando-se apenas a poucos parâmetros. Dessa forma facilita a identificação da depleção dos estoques de ferro, proporcionando uma intervenção precoce nos cuidados com a criança. Identificou-se como metodologia dos estudos revisados, que em sua maioria eram estudos transversais, com métodos de avaliação mais práticos como o fotômetro portátil (HemoCue), como no estudo de Matta *et al*¹⁷ (2005) no Rio de Janeiro, no qual avaliou 865 por esse método.

A deficiência de ferro é a mais conhecida carência nutricional no início da vida afetando mais da metade de todas as gestações em todo o mundo. Essa deficiência durante a

gestação e na vida pós-natal precoce pode ter efeitos adversos sobre o cérebro em desenvolvimento. As crianças afetadas são mais propensas a reações emocionais adversas, como desconfiar de estranhos e propensos ao pouco envolvimento com os cuidadores. Os prejuízos neurocognitivos e socioemocionais podem persistir na idade adulta, apesar do tratamento e resolução durante a infância. Resulta em redução potencial do sucesso escolar e profissional e ao aumento no risco de psicopatologias como a depressão e esquizofrenia. A falta de ferro neuronal parece ser crítica para as alterações comportamentais e morfológicas¹⁶.

O BDNF está envolvido na plasticidade neuronal, entende-se que sua deficiência poderia estar gerando atrasos cognitivos, sendo essa uma consequência relatada na anemia ferropriva. Apesar de nosso estudo não demonstrar diferença significativa estatisticamente entre os 3 grupos (normal, depleção e anemia) e os níveis de BDNF, porém esse achado não pode ser considerado definitivo, pois os dados isolados apontam para uma associação fraca mas significativa com o ferro, saturação da transferrina, RDW e VCM e níveis de BDNF.

Esse estudo considerado pioneiro em humanos até o momento detectou a ocorrência de associações com parâmetros sanguíneos e BDNF. Esse achado elucidou a importância da melhor compreensão dos mecanismos do ferro no desenvolvimento cerebral. Em estudos realizados com animais esses achados se confirmam e demonstram que o hipocampo é especialmente vulnerável a anemia nos primeiros anos de vida. Para a realização dos estudos com roedores a restrição de ferro ocorre na dieta materna, resultando em anemia na prole. Além da prole apresentar aprendizagem espacial prejudicada, a eletrofisiologia do hipocampo mostra-se anormal juntamente com a expressão do gene e BDNF. Em conjunto, estas observações sugerem um requisito crítico para o ferro durante o desenvolvimento do hipocampo para estabelecer a estrutura e função de um adulto normal. Determinaram também que em modelos animais há períodos críticos no qual devem ser feitas as intervenções para a

recuperação das perdas cognitivas. Estes resultados destacam a importância do ferro para a estrutura e função neuronal no hipocampo¹².

Em estudo realizado por Tran *et al*²⁶ (2008), no qual induziu-se uma deficiência de ferro de 40% através de dieta modificada em ratas prenhas, observou-se baixos níveis de BDNF no filhotes, que foram mantidos com dietas deficitárias e desmame precoce para continuação do estudo. Observou-se também que o organismo tenta produzir novos mecanismos compensatórios. Estes resultados sugerem que a homeostase do ferro que é fundamental para o BDNF no início da vida. Determinar as consequências da deficiência na proliferação celular será valiosa para a compreensão de como o BDNF participa na modulação do hipocampo precoce em desenvolvimento, sugerindo-se que a deficiência de ferro coloca um freio no desenvolvimento hipocampo. Permanece ainda desconhecido se essas alterações são consequências da falta de ferro neuronal por si só, ou de outros fatores de confusão neste modelo de investigação. O estudo também sugere a possibilidade de que as intervenções para um aumento na expressão do BDNF pode funcionar como uma abordagem terapêutica para minimizar os efeitos agudos de longo prazo.

Conforme o relato de Adashi *et al*¹(2014) em estudo realizado com a eliminação específica do gene BDNF do hipocampo de camundongos adultos mostrou-se prejudicado o reconhecimento de objetos e aprendizagem espacial no labirinto de água de Morris. Estes ratos também demonstraram redução do medo condicionado, sugerindo um papel crítico para a função cognitiva em BDNF dependente do hipocampo e memória extinção. Muitos esforços estão sendo dedicados a compreensão dos processos intracelulares do BDNF para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para as doenças relacionadas com o cérebro. Como ele não atravessa a barreira sangue-cérebro, os pesquisadores são desafiados a desenvolver métodos diferenciados de entrega de proteína para o SNC. Mesmo se o BDNF em si não é a

principal gene responsável pela doença particular do cérebro, os tratamentos à base de BDNF podem proporcionar alívio dos sintomas.

Ainda Frethan *et al*¹²(2012) acrescenta que a expressão de BDNF foi reduzido em quase 50% nos animais adultos que também apresentaram déficits estruturais e funcionais ocasionados pela anemia. O estudo demonstrou definitivamente que a falta de ferro neuronal, independente de outros efeitos da anemia, altera BDNF e que a reposição de ferro de uma maneira sensível ao tempo promove a normalidade da expressão gênica. Relatou também a necessidade de mais pesquisas para determinar especificamente como ferro regula a expressão do gene BDNF e que papel tem na formação e manutenção do hipocampo.

Em estudo realizado com 106 escolares nascidos prematuros, de 25 a 32 semanas, encontrou significativo à associação os níveis de cortisol e BDNF, porém somente nos meninos. Sugere também que o estresse gerado pela prematuridade pode estar relacionado ao desempenho cognitivo e que a adversidade precoce é conhecido por afetar o comportamental e os sistemas fisiológicos a longo prazo. Derivado do cérebro, o BDNF é uma neurotrofina importante que é amplamente expressa no cérebro, especialmente na região pré-frontal e no hipocampo e tem efeitos na sobrevivência neuronal e na plasticidade sináptica. Ela pode ser afetada por estresse físico, ambiental e psicológico. No entanto, as relações entre a adversidade precoce, os níveis de BDNF, e cognição em crianças pequenas ainda são desconhecidos⁹.

O trabalho da equipe multidisciplinar pode ser determinante na detecção da anemia. Sugere-se que o acompanhamento deve ser efetivo desde a gestação, seguido de uma puericultura periódica, evitando as deficiências nutricionais e suas consequências a saúde. A anemia ferropriva pode ser prevenida pela ingestão habitual de alimentos fontes de ferro, principalmente sob a forma heme. Ao consumir alimentos fontes de ferro não heme, deve-se associá-los à ingestão concomitante de fontes de ácido ascórbico a fim de melhorar sua

biodisponibilidade. Conhecer e monitorar os hábitos alimentares da população e desenvolver ações educativas objetivando garantir a adoção de uma alimentação adequada não só são medidas importantes na prevenção da anemia, mas também de uma infinidade de outros agravos à saúde²⁹.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados aqui apresentados demonstram que ainda pouco se sabe da ligação entre a ferropenia com o desenvolvimento cerebral. Sabe-se que a anemia gera consequências que podem ser irreversíveis no cognitivo da criança, mas ainda não está bem elucidado o papel do ferro na plasticidade neuronal em humanos. Sugere-se que o estudo possa ser reproduzido em futuras pesquisas para melhor esclarecimento dos fatores envolvidos nesse mecanismo complexo e para que ocorra a intervenção precoce e favorecimento do neurodesenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS

- [1] ADACHI, Naoki *et al.* New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain related diseases. **World Journal of Biological Chemistry**. v. 5, p. 409-428, n. 26, nov.2014.
- [2] ASSUNÇÃO, Maria Cecília Formoso *et al.* Anemia em menores de seis anos: estudo de base populacional em Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**. v. 41, n. 3, p. 328-335. 2007.
- [3] BLEGEN, Mariah B. *et al.* Multigenerational effects of fetal-neonatal iron deficiency on hippocampal BDNF signaling. **Physiological Reports**. v. 1, n. 5, p. 01-10. 2013.
- [4] BRAGA, Josefina A. P.; VITALLE, Maria Sylvia S. Deficiência de ferro na criança. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n. 2, p. 38-44. 2010.

[5] BRASIL, Ministério da Saúde. **Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN.** Incorporação das Curvas de Crescimento da Organização Mundial de Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN. Disponível em: http://nutricao.saude.gov.br/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf, acesso em 05 de março de 2013.

[6] BRASIL, Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de condutas gerais.** 1. ed. Brasília: 2013.

[7] BUENO, Milena Baptista *et al.* Prevalência e fatores associados à anemia entre crianças atendidas em creches públicas de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** v. 9, n.4, p. 462-467. 2006.

[8] CGAN. Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição.** Disponível em <http://nutricao.saude.gov.br/ferro1.php>, acesso em 16 de setembro de 2012.

[9] CHAU, C. M. Y, *et al.* The val66met brain-derived neurotrophic factor gene variant interacts with early pain exposure to predict cortisol dysregulation in 7-year-old children born very preterm: implications for cognition. **Neuroscience.** 2015. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.044>, acesso em 02 de dezembro de 2015.

[10] FILHO, Malaquias Batista; SOUZA, Ariani Impieri; BRESANI, Cristiane Campello. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 13, n. 6, p. 1917-1922. 2008.

[11] FRETHAM, SJ; CARLSON ES; GEORGIEFF, MK. The role of iron in learning and memory. **Adv Nutr.** v. 2, n. 2, p. 112-21, mar. 2011.

[12] FRETHAM, S. J. B. *et al.* Temporal Manipulation of Transferrin-Receptor-1 Dependent Iron Uptake Identifies a Sensitive Period in Mouse Hippocampal Neurodevelopment. **Hippocampus.** v. 22, n. 8, p. 1691-1702, ago. 2012.

[13] GIUGLIANI, Elsa. Aleitamento materno e desenvolvimento cognitivo. **Jornal de Pediatria.** v. 79, n. 1, p. 97-100. 2003.

[14] GUNNAR, Megan R. *et al.* The BDNF Val66Met polymorphism moderates early deprivation effects on attention problems. **Dev Psychopathol.** v. 24, n. 4, p. 1215- 1223. 2012.

- [15] JORDÃO, Regina Esteves; BERNARDI, Júlia Laura D.; FILHO, Antônio de Azevedo Barros. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 27, n. 1, p. 90-98. 2009.
- [16] KENNEDY, Bruce C. *et al.* Prenatal Choline Supplementation Ameliorates the Long-Term Neurobehavioral Effects of Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Rats. **The Journal of Nutrition Ingestive Behavior and Neurosciences**. p.1858 – 1865, Set. 2014.
- [17] MATTA, Isabela Escórcio Augusto *et al.* Anemia em crianças menores de cinco anos que frequentam creches públicas do município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. v. 5, n.3, p. 349-357, jul / set. 2005.
- [18] MCALLISTE, A. Kimberley. Quick guide BDNF. **Current Biology**. v. 12, n. 9, p. 310. 2002.
- [19] MOLENDIJK, M. L. *et al.* BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity. **Transl Psychiatry**. v. 2, n. 74, p. 1-8. 2012.
- [20] RAO, Raghavendra. *et al.* Fetal and neonatal iron deficiency causes volume loss and alters the neurochemical profile of the adult rat hippocampus. **Nutr Neuroscience**. v. 14, n. 2, p. 59-65, mar. 2011.
- [21] RODRIGUES, Valdete Carreira *et al.* Deficiência de ferro, prevalência de anemia e fatores associados em crianças de creches públicas do oeste do Paraná, Brasil. **Revista de Nutrição**. v. 24, n. 3, p. 407-420, mai/jun. 2011.
- [22] SILLA, Lucia Mariano da Rocha. *et al.* High Prevalence of Anemia in Children and Adult Women in an Urban Population in Southern Brazil. **Plos One**. v. 8, n. 7, p. 1-6, jul. 2013.
- [23] SILVA, Regina Coeli; FERREIRA, Haroldo da Silva. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. **Revista de Nutrição de Campinas**. v. 23, n.3, p. 433-444, maio/jun. 2010.
- [24] SZARFARC, Sophia C. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n.2, p.2-7. 2010.
- [25] TEXEL, Sarah J. *et al.* Celuloplasmin deficiency results in an anxiety phenotype involving deficits in hippocampal iron, serotonin, and BDNF. **J. Neurochem**. v. 120, p. 125-134.2012.

- [26] TRAN, Phu V. *et al.* Early-Life Iron Deficiency Anemia Alters Neurotrophic Factor Expression and Hippocampal Neuron Differentiation in Male. **The Journal of Nutrition**. v. 138, p. 2495–2501. 2008.
- [27] TRAN, Phu V. *et al.* Long-Term Reduction of Hippocampal BDNF Activity Following Fetal-Neonatal Iron Deficiency in Adult Rats. **Pediatr Res**. v. 65, n. 5, p. 493-498, mai. 2009.
- [28] VELLOZO, Eliana P.; FISBERG, Mauro. O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**.v.32, n. 2, p. 134-139.2010.
- [29] WALKER, Susan P. *et al.* Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. International Child Development Steering Group. **Lancet**. v. 369, p. 145-157, jan. 2007.
- [30] YOSHII, Akira; PATON, Martha Constantine. Postsynaptic BDNF-TrkB Signaling in Synapse Maturation, Plasticity, and Disease. **Develop mental Neurobiology**. p. 304-322, out. 2009.

6. QUADRO E TABELAS DO ARTIGO

Quadro 1: Valores de referência para parâmetros sanguíneos

MARCADOR	REFERÊNCIA
Hemoglobina	11,0 g/dl (crianças de 6 a 59m) 11,5g/dl (5 a 6 anos)
Hematócrito	33%
VCM	70 mc ³
RDW	14%
Ferro	30 µg/dl
Ferritina	12 mg/l
Transferrina	203-360 mg/l
Saturação da Transferrina	16%
Capacidade ferropéxica	250µg/dl.

Fonte: WHO (2001), CDC (1998), BRAGA;BARBOSA; FERREIRA (2009)

Tabela 1: Associação dos valores de BDNF com as variáveis socioeconômicas e os grupos caso e controle

Variáveis	Categorias	N	BDNF	Valor p**
Sexo	Masculino	83	0,022 (± 0,001)	0,234
	Feminino	82	0,023 (± 0,001)	
Faixa Etária	6 - 36 meses	57	0,023 (± 0,012)	0,785
	36 - 76 meses	108	0,022 (± 0,001)	
*Renda Familiar	Menos de 1 salário	64	0,024 (± 0,001) ^a	0,031
	2 - 3	61	0,022 (± 0,001) ^{a,b}	
	3 - 4	23	0,022 (± 0,001) ^{a,b}	
	Mais de 4 salários	17	0,017 (± 0,002) ^b	
Moradia	Rural	76	0,023 (± 0,001)	0,477
	Urbana	89	0,022 (± 0,001)	
Aleitamento Materno	Sim	145	0,023 (± 0,001)	0,199
	Não	20	0,020 (± 0,002)	
Tipo de Parto	Obesas	8	0,019(± 0,002)	0,212
	Cesariana	118	0,023 (± 0,001)	
Ferropenia	Normal	47	0,021 (± 0,001)	0,127
	Normal (Controle)	107	0,024 (± 0,001)	
	Depleção (Caso)	29	0,020 (± 0,002)	
	Anêmicos (Caso)	29	0,021 (± 0,002)	

*Salário mínimo brasileiro: R\$ 788,00

** p<0,05 significativo

Tabela 2: BDNF em associação com os parâmetros sanguíneos

Parâmetros	R	Valor p*
Hemoglobina	0,104	0,186
Hematócrito	0,068	0,386
VCM	0,191	0,014
RDW	- 0,158	0,043
Ferro	0,185	0,017
Ferritina	0,030	0,706
Transferrina	0,038	0,628
Saturação da Transferrina	0,155	0,048
Capacidade ferropéxica	0,058	0,458

* $p \leq 0,05$ significativo

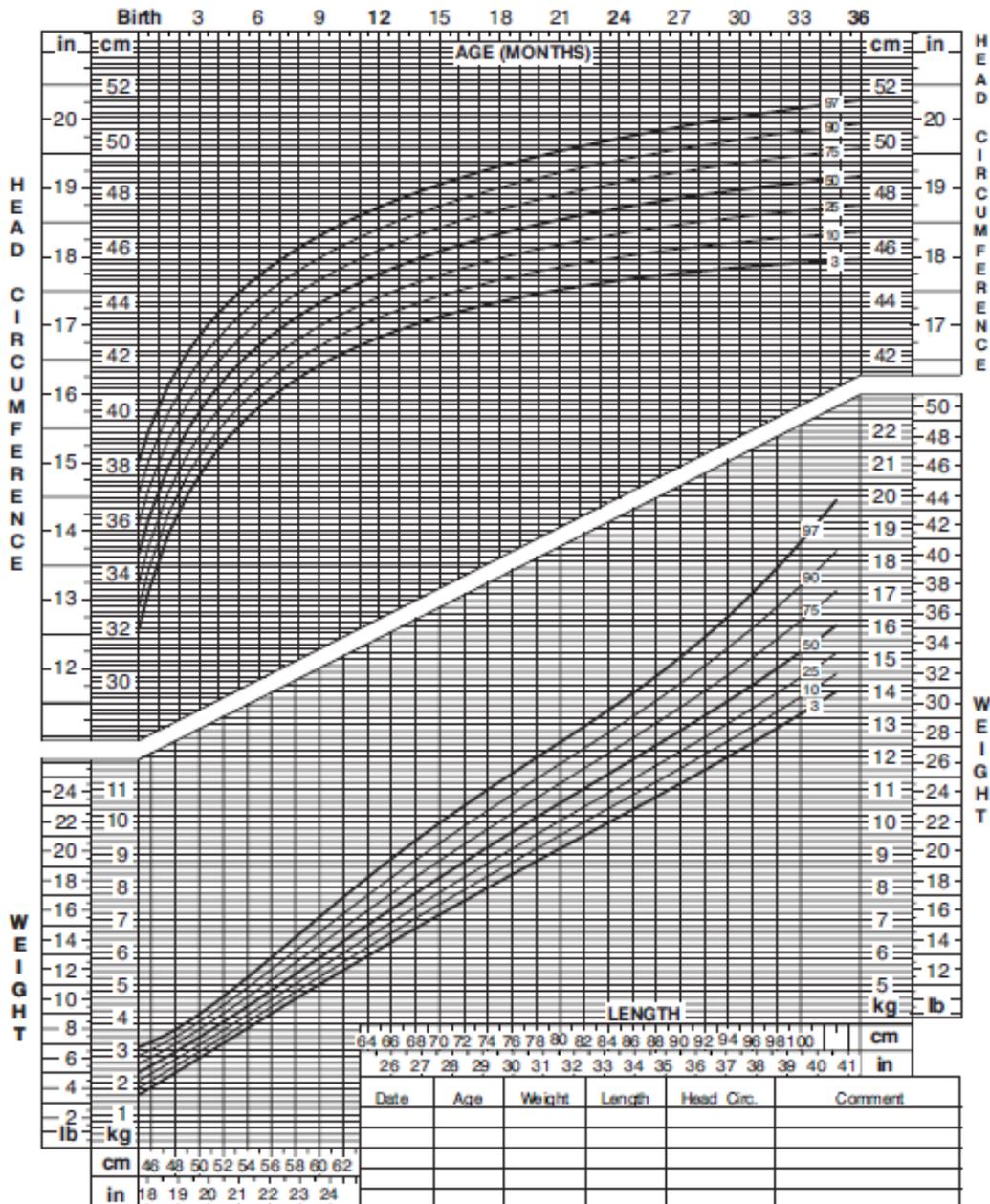
11 ANEXOS

ANEXO A:

Birth to 36 months: Girls
Head circumference-for-age and
Weight-for-length percentiles

NAME _____

RECORD # _____



Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.odc.gov/growthcharts>



ANEXO B:

Referências Femininas para Circunferência do Braço

Idade (anos)	Percentil								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
Mulheres									
1,0 – 1,9	13,6	14,1	14,4	14,8	15,7	16,4	17,0	16,2	17,8
2,0 – 2,9	14,2	14,6	15,0	15,4	16,1	17,0	17,4	18,0	18,5
3,0 – 3,0	14,4	15,0	15,2	15,7	16,6	17,4	18,0	18,4	19,0
4,0 – 4,9	14,8	15,3	15,7	16,1	17,0	18,0	18,5	19,0	19,5
5,0 – 5,9	15,2	15,7	16,1	16,5	17,5	18,5	19,4	20,0	21,0
6,0 – 6,9	15,7	16,2	16,5	17,0	17,8	19,0	19,9	20,5	22,0
7,0 – 7,9	16,4	16,7	17,0	17,5	18,6	20,1	20,9	21,6	23,3
8,0 – 8,9	16,7	17,2	17,6	18,2	19,5	21,2	22,2	23,2	25,1
9,0 – 9,9	17,6	18,1	18,6	19,1	20,6	22,2	23,8	25,0	26,7
10,0 – 10,9	17,8	18,4	18,9	19,5	21,2	23,4	25,0	26,1	27,3
11,0 – 11,9	18,8	19,6	20,0	20,6	22,2	25,1	26,5	27,9	30,0
12,0 – 12,9	19,2	20,0	20,5	21,5	23,7	25,8	27,6	28,3	30,2
13,0 – 13,9	20,1	21,0	21,5	22,5	24,3	26,7	28,3	30,1	32,7
14,0 – 14,9	21,2	21,8	22,5	23,5	25,1	27,4	29,5	30,9	32,9
15,0 – 15,9	21,6	22,2	22,9	23,5	25,2	27,7	28,8	30,0	32,2
16,0 – 16,9	22,3	23,2	23,5	24,4	26,1	28,5	29,9	31,6	33,5
17,0 – 17,9	22,0	23,1	23,6	24,5	26,6	29,0	30,7	32,8	35,4
18,0 – 24,9	22,4	23,3	24,0	24,8	26,8	29,2	31,2	32,4	35,2
25,0 – 29,9	23,1	24,0	24,5	25,5	27,6	30,6	32,5	34,3	37,1
30,0 – 34,9	23,8	24,7	25,4	26,4	28,6	32,0	34,1	36,0	38,5
35,0 – 39,9	24,1	25,2	25,8	26,8	29,4	32,6	35,0	36,8	39,0
40,0 – 44,9	24,3	25,4	26,2	27,2	29,7	33,2	35,5	37,2	38,8
45,0 – 49,9	24,2	25,5	26,3	27,4	30,1	33,5	35,6	37,2	40,0
50,0 – 54,9	24,8	26,0	26,8	28,0	30,6	33,8	35,9	37,5	39,3
55,0 – 59,9	24,8	26,1	27,0	28,2	30,9	34,3	36,7	38,0	40,0
60,0 – 64,9	25,0	26,1	27,1	28,4	30,8	34,0	35,7	37,3	39,6
65,0 – 69,9	24,3	25,7	26,7	28,0	30,5	33,4	35,2	36,5	38,5
70,0 – 74,9	23,8	25,3	26,3	27,6	30,3	33,1	34,7	35,8	37,5

Fonte: Frisancho, A R., 1990.

Referências Masculinas para Circunferência do Braço

Idade (anos)	Percentil								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
Homens									
1,0 – 1,9	14,2	14,7	14,9	15,2	16,0	16,9	17,4	17,7	18,2
2,0 – 2,9	14,3	14,8	15,5	16,3	17,1	17,9	18,6	17,9	18,6
3,0 – 3,0	15,0	15,3	15,5	16,0	16,8	17,6	18,1	18,4	19,0
4,0 – 4,9	15,1	15,5	15,8	16,2	17,1	18,0	18,5	18,7	19,3
5,0 – 5,9	15,5	16,0	16,1	16,6	17,5	18,5	19,1	19,5	20,5
6,0 – 6,9	15,8	16,1	16,5	17,0	18,0	19,1	19,8	20,7	22,8
7,0 – 7,9	16,1	16,8	17,0	17,6	18,7	20,0	21,0	21,8	22,9
8,0 – 8,9	16,5	17,2	17,5	18,1	19,2	20,5	21,6	22,6	24,0
9,0 – 9,9	17,5	18,0	18,4	19,0	20,1	21,8	23,2	24,5	26,0
10,0 – 10,9	18,1	18,6	19,1	19,7	21,1	23,1	24,8	26,0	27,9
11,0 – 11,9	18,5	19,3	19,8	20,6	22,1	24,5	26,1	27,6	29,4
12,0 – 12,9	19,3	20,1	20,7	21,5	23,1	25,4	27,1	28,5	30,3
13,0 – 13,9	20,0	20,8	21,6	22,5	24,5	26,6	28,2	29,0	30,8
14,0 – 14,9	21,6	22,5	23,2	23,8	25,7	28,1	29,1	30,0	32,3
15,0 – 15,9	22,5	23,4	24,0	25,1	27,2	29,0	30,2	32,2	32,7
16,0 – 16,9	24,1	25,0	25,7	26,7	28,3	30,6	32,1	32,7	34,7
17,0 – 17,9	24,3	25,1	25,9	26,8	28,6	30,8	32,2	33,3	34,7
18,0 – 24,9	26,0	27,1	27,7	28,7	30,7	33,0	34,4	35,4	37,2
25,0 – 29,9	27,0	28,0	28,7	29,8	31,8	34,2	35,5	36,6	38,3
30,0 – 34,9	27,7	28,7	29,3	30,5	32,5	34,9	35,9	36,7	38,2
35,0 – 39,9	27,4	28,6	29,5	30,7	32,9	35,1	36,2	36,9	38,2
40,0 – 44,9	27,8	28,9	29,7	31,0	32,8	34,9	36,1	36,9	38,1
45,0 – 49,9	27,2	28,6	29,4	30,6	32,6	34,9	36,1	36,9	38,2
50,0 – 54,9	27,1	28,3	29,1	30,2	32,3	34,5	35,8	36,8	38,3
55,0 – 59,9	26,8	28,1	29,2	30,4	32,3	34,3	35,5	36,6	37,8
60,0 – 64,9	26,6	27,8	28,6	29,7	32,0	34,0	35,1	36,0	37,5
65,0 – 69,9	25,4	26,7	27,7	29,0	31,1	33,2	34,5	35,3	36,6
70,0 – 74,9	25,1	26,2	27,1	28,5	30,7	32,6	33,7	34,8	36,0

Fonte: Frisancho, A R., 1990.

12 APÊNDICES**APÊNDICE A:**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

POGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

PROJETO: ANEMIA FERROPRIVA E SUAS INFLUÊNCIAS NOS NÍVEIS DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM CRIANÇAS DE UM MUNICÍPIO DA REGIÃO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL**CADASTRO DAS CRIANÇAS****ACS:**

Nome: Criança/responsável	Telefone	Data de nascimento	Data da avaliação

APÊNDICE B:

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

PROJETO: Anemia Ferropriva e Suas Influências nos Níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em Crianças de um Município Da Região Norte Do Rio Grande do Sul

FICHA DE AVALIAÇÃO**1) DADOS PESSOAIS E SÓCIO-ECONÔMICOS:**

Nome: _____ Data: ___/___/___

Nome do responsável: _____ Grau de parentesco: _____

Escolaridade do responsável: _____ Renda familiar: _____

Sexo: () Feminino () Masculino Idade: _____ Data de nascimento: ___/___/___

Endereço: _____ Telefone: _____ ACS: _____

2) HISTÓRIA MÉDICA:

Tipo de parto ao nascimento: () Cesárea () Normal Idade gestacional: _____ Nº: _____

Aleitamento materno () Sim () Não Duração: _____

Problemas de saúde: () Sim () Não Quais: _____

Uso de medicamentos: () Sim () Não Quais: _____

3) DADOS NUTRICIONAIS:

Alergia alimentar: () Sim () Não Quais: _____

Intolerância alimentar: () Sim () Não Quais: _____

Peso: _____ Kg Estatura: _____ cm IMC: _____ Kg/m²

Classificação: IMC: _____ A/I: _____ P/I: _____ P/A: _____

PC: _____ cm Classificação: _____ CB: _____ cm Classificação: _____

4) DADOS LABORATORIAIS:

Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____ VCM: _____ RDW: _____

Ferro: _____ Ferritina: _____ Transferrina: _____ Saturação da

Transferrina: _____ Capacidade ferropéxica: _____ BDNF: _____

Classificação: 1-() Não Ferropênicos 2-() Com depleção 3-() Ferropênicos

Avaliador: _____

APÊNDICE C:**PREFEITURA MUNICIPAL DE VICENTE DUTRA
SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE****PROJETO: ANEMIA FERROPRIVA E SUAS INFLUÊNCIAS NOS NÍVEIS DO FATOR
NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM CRIANÇAS DE UM
MUNICÍPIO DA REGIÃO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL****FICHA DE ACOMPANHAMENTO**

Nome: _____ Data do acompanhamento: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Peso: _____

Estatura: _____

IMC: _____

P/I: E= _____ P/A: E= _____ A/I: E= _____

Perímetro cefálico: _____

Circunferência do braço: _____

Classificação Nutricional: _____

EXAMES: Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Ferro sérico: _____

Capacidade ferropéxica: _____

Ferritina: _____

Transferrina: _____

Saturação da transferrina: _____

Milene Urrutia de Azevedo

Nutricionista Geral

APÊNDICE D:**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Seu filho está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa: Anemia Ferropriva e Suas Influências Nos Níveis Do Fator Neurotrófico Derivado Do Cérebro (BDNF) Em Crianças De Um Município Da Região Norte Do Rio Grande Do Sul.

Esta é uma pesquisa que tem como finalidade identificar a prevalência de anemia ferropriva em crianças do município de Vicente Dutra-RS e investigar possíveis alterações nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em crianças que apresentem a patologia, pois acredita-se que essa neurotrofina está ligada diretamente ao desenvolvimento cognitivo da criança.

1. PARTICIPANTES DA PESQUISA: Participarão desta pesquisa as crianças de 6 meses a 5 anos 11 meses e 29 dias de idade do Município de Vicente Dutra-RS, que os responsáveis consentirem em participar do estudo.

2. ENVOLVIMENTO NA PESQUISA: Ao participar deste estudo o responsável pela criança responderá a uma entrevista aplicada pela pesquisadora e após será realizada a avaliação nutricional. Será efetuado na mesma ocasião o agendamento do exame de sangue, que se realizará no laboratório de referência do Município. É previsto em torno de 30 minutos para o preenchimento do questionário, 10 minutos para avaliação nutricional e 30 minutos para a coleta da amostra de sangue. A participação não é obrigatória e, a qualquer momento, poderá haver desistência ou retirada do consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a Instituição.

3. RISCOS E DESCONFORTOS: Todas as avaliações serão realizadas individualmente, privilegiando-se a privacidade dos participantes. As avaliações de verificação de peso e estatura poderão causar sensação de desconforto em algumas partes do corpo, de intensidade e duração variável. Já a coleta de sangue poderá causar sensação de dor e desconforto no braço, de intensidade e duração variável, com presença ou não de uma mancha roxa.

4. CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações pessoais coletadas nesta investigação são estritamente confidenciais. Os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos participantes. As informações individuais serão fornecidas somente aos responsáveis, se assim desejarem.

5. BENEFÍCIOS: Ao participar desta pesquisa, a criança que apresentar alterações no exame de sangue, será automaticamente encaminhada aos serviços de saúde do Município para tratamento e acompanhamento. Esperamos que futuramente os resultados da pesquisa poderão auxiliar no manejo de pacientes com anemia ferropriva.

6. PAGAMENTO: Você não terá nenhum tipo de despesa por participar deste estudo, bem como não receberá nenhum tipo de pagamento por sua participação. Será fornecido pelo Município auxílio financeiro ou meio de transporte para o deslocamento até o local de avaliação e coleta de sangue.

7. ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS: Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com a professora pesquisadora responsável Dr^a. Liane Esteves Daudt do Departamento de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da UFRG ou com a pesquisadora Milene Urrutia de Azevedo através do telefone (51) 3359-8317. Para maiores informações contate Comitê de Ética em Pesquisa (51) 3359.7640, das 8h às 17 de segunda a sexta-feira.

O documento será apresentado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, aceito participar desta pesquisa.

Nome da criança ou adolescente

Assinatura

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador

Assinatura

Vicente Dutra, _____ de _____ de 2015