



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**CAMPUS I - CAMPINA GRANDE**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO E PESQUISA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM SAÚDE**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**ANA LUIZA BRAGA DE MACÊDO LOMBARDI**

**ANÁLISE DO USO DA NANOTECNOLOGIA COMO ESTRATÉGIA DE  
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM  
CRIANÇAS.**

**CAMPINA GRANDE**

**2021**

**ANA LUIZA BRAGA DE MACÊDO LOMBARDI**

**ANÁLISE DO USO DA NANOTECNOLOGIA COMO ESTRATÉGIA DE  
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM  
CRIANÇAS.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba-UEPB, para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia da Saúde.

**Área de concentração:** Medicina I

**Orientadora:** Prof. Dr. Kátia Elizabete Galdino

**Coorientadora:** Prof. Dr. Ana Luiza Mattos Braga

**CAMPINA GRANDE**

**2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

L842a Lombardi, Ana Luiza Braga de Macedo.  
Análise do uso da nanotecnologia como estratégia de prevenção e tratamento de anemia por deficiência de ferro em crianças. [manuscrito] / Ana Luiza Braga de Macedo Lombardi. - 2022.  
54 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Dissertação (Mestrado em Profissional em Ciência e Tecnologia em Saúde) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2022.  
"Orientação : Profa. Dra. Kátia Elizabete Galdino, Departamento de Computação - CCT."  
"Coorientação: Profa. Dra. Ana Luiza Mattos Braga, UFPB - Universidade Federal da Paraíba"  
1. Anemia. 2. Nanotecnologia. 3. Suplementação alimentar. 4. Alimentação infantil. I. Título  
21. ed. CDD 616.152

**ANA LUIZA BRAGA DE MACÊDO LOMBARDI**

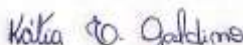
**ANÁLISE DO USO DA NANOTECNOLOGIA COMO ESTRATÉGIA DE  
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM  
CRIANÇAS.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba-UEPB, para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia da Saúde.

**Área de concentração:** Medicina I

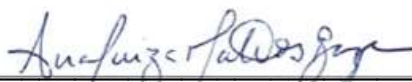
**Aprovada em 05/05/2021**

**BANCA EXAMINADORA**



---

Profa. Dra. Kátia Elizabeth Galdino (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



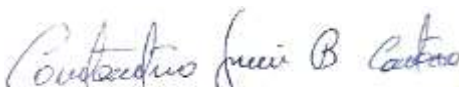
---

Profa. Dra. Ana Luiza Mattos Braga (Coorientadora)  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



---

Prof. Dr. Wellington Candeia de Araújo  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Dr. Constantino Giovanni Braga Cartaxo  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dedico esta dissertação aos meus pais, Maria dos Prazeres Braga Galvão Alexandre (in memoriam) e Ludemberg Brito de Macêdo, por terem me ensinado a importância dos estudos e da disciplina. Às minhas filhas, Ana Laura Braga de Macêdo Lombardi e Ana Alice Braga de Macêdo Lombardi, ao meu esposo, Gustavo Ueti Lombardi de Farias, por serem meu porto seguro e incentivo diário para permanecer firme no propósito.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por realizar em minha vida muito mais do que pedi, pensei ou sonhei.

À minha família, pelo apoio incondicional, proporcionando diretamente à minha formação profissional, em especial, à minha tia Maria Ivelise Braga Baia Fagundes.

Ao meu professor Dr. Constantino Giovanni Braga Cartaxo pelo incentivo, disposição e paciência, além de ser minha maior inspiração como ser humano e profissional.

Às professoras, Dra. Kátia Elizabete Galdino e Dra. Ana Luiza Mattos Braga, pela excelente orientação e por sempre me encorajar nesta jornada, me dando forças para atingir meus objetivos.

Aos professores que contribuíram para formação profissional, sempre incentivando, ajudando e me orientando para as minhas conquistas.

A toda equipe intersetorial do projeto, que permitiram a realização do projeto de forma plena, divertida e fluida.

Aos meus amigos e amigas de turma, pelo convívio e aprendizagens recíprocas, vencendo cada obstáculo.

Aos participantes do projeto, estas crianças são a verdadeira razão de tudo e por meio delas consigo realizar meu propósito de vida.

Finalmente, agradeço às pessoas que passaram por minha vida, acrescentando sempre à minha existência, seja por um dia, um mês ou ano, enfim, que de alguma forma me transmitiram energia fundamental para que pudesse me sentir pura e verdadeiramente viva.

Meu humilde e sincero muito obrigada. Que Deus continue nos abençoando.

## RESUMO

A anemia é um problema de saúde pública, com consequências sérias e duradouras. A principal causa da anemia é a deficiência de ferro, e o tratamento consiste na suplementação desse metal - a forma tradicional de suplementação é por meio de sais ferrosos, que apesar de terem eficácia comprovada, possuem a adesão geralmente baixa. Uma das alternativas é a fortificação de alimentos, com o objetivo de realizar uma abordagem sustentável e com bom custo-benefício. A nanotecnologia surgiu como uma ciência com potencial para revolucionar qualquer campo em que seja aplicada - o uso de nanoestruturas para a entrega de ferro ou sais de ferro oferece benefícios que estão ausentes nos remédios convencionais para a deficiência de ferro. Este estudo tem como objetivo analisar o impacto da suplementação por meio de nanopartículas de ferro microencapsuladas nos níveis de hemoglobina em crianças de dois a seis anos no estado da Paraíba. O ensaio clínico foi realizado em 2017, no qual o composto lácteo sabor chocolate contendo nanopartículas de fumarato ferroso microencapsuladas, na dose de 1,86mg de ferro a cada 100ml, além de ômega-3 e outras 25 vitaminas e minerais, foi ofertado diariamente na escola, exceto finais de semana e feriados, totalizando 17 doses. A análise da hemoglobina foi realizada no início do estudo e após a suplementação. A hemoglobina, no momento inicial, apresentou uma média de 12,29 e, após a intervenção, uma média de 12,33, sem diferença estatisticamente significativa entre os valores. Já na amostra populacional de estudantes anêmicos, a média no início foi de 10,93 e, após a intervenção, de 12,02, com diferença estatisticamente significativa entre os dados obtidos. A suplementação foi eficaz para aumentar os níveis séricos da hemoglobina em estudantes anêmicos, sem causar alterações significativas nos níveis de hemoglobina de crianças sem anemia, demonstrando sua segurança. Conclui-se que o uso da nanotecnologia apresentou efetividade como estratégia de prevenção e tratamento de anemia por deficiência de ferro em crianças. É necessária a realização de novos estudos para avaliar a implementação dessa estratégia ao longo prazo.

**Palavras-chave:** Anemia. Crianças. Nanotecnologia

## ABSTRACT

Anemia is a public health problem, with serious and lasting consequences. The main cause of anemia is iron deficiency and the treatment consists of supplementation of this metal - the traditional form of supplementation is by means of ferrous salts, which despite having proven efficacy, have generally low adherence. One of the alternatives is food fortification, with the aim of achieving a sustainable and cost-effective approach. Nanotechnology has emerged as a science with the potential to revolutionize any field in which it is applied - the use of nanostructures for the delivery of iron or iron salts offers benefits that are absent in conventional remedies for iron deficiency. This study aims to analyze the impact of supplementation by means of microencapsulated iron nanoparticles on hemoglobin levels in children aged 2 to 6 years in the state of Paraíba. The clinical trial was carried out in 2017, in which the chocolate flavored dairy compound containing microencapsulated ferrous fumarate nanoparticles, at a dose of 1.86mg of iron per 100ml, in addition to omega-3 and other 25 vitamins and minerals, was offered daily at school, except weekends and holidays, totaling 17 doses. Hemoglobin analysis was performed at the beginning of the study and after supplementation. Hemoglobin at the initial moment showed an average of 12.29 and, after the intervention, an average of 12.33, with no statistically significant difference between the values. In the population sample of anemic students, on the other hand, the average at the beginning was 10.93 and, after the intervention, 12.02, with a statistically significant difference between the obtained data. Supplementation was effective in increasing serum hemoglobin levels in anemic students, without causing significant changes in hemoglobin levels in children without anemia, demonstrating its safety. It is concluded that the use of nanotechnology was effective as a strategy for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in children. Further studies are needed to assess the long-term implementation of this strategy.

**Keywords:** Anemia. Children. Nanotechnology.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DALY - *Disability Adjusted Life Years*

DP - Desvio Padrão

Hb - Hemoglobina

Hb1 - Hemoglobina antes da intervenção

Hb2 - Hemoglobina após a intervenção

IMC - Índice de Massa Corpórea

IC - Intervalo de Confiança

MNP - Micronutrientes em pó

NUTES - Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFPB - Universidade Federal da Paraíba

UEPB - Universidade Estadual da Paraíba

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informação nutricional do composto lácteo sabor chocolate.....	31
Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos segundo o gênero.....	35
Tabela 3 - Distribuição dos indivíduos anêmicos segundo o gênero.....	37
Tabela 4 - Características da população do estudo.....	40
Tabela 5 - Características da população anêmica do estudo.....	41
Tabela 6 - Valores da hemoglobina antes e após a intervenção, na população.....	42
Tabela 7 - Valores da hemoglobina antes e após a intervenção, na população anêmica.....	43
Tabela 8 - Análise da Hb1 e Hb2, entre os sexos feminino (1) e masculino (2).....	43

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos no Brasil (%).....	18
Figura 2 - Metabolismo do Ferro.....	23
Figura 3 - Vantagens da Encapsulação do Ferro.....	27
Figura 4 - Altura em relação aos sexos Feminino (1) e Masculino (2).....	36
Figura 5 - Peso em relação aos sexos Feminino (1) e Masculino (2).....	37
Figura 6 - Porcentagem de bebida ingerida nos sexos Feminino (1) e Masculino (2).....	40
Figura 7 - Distribuição da Hb2 nos sexos Feminino (1) e Masculino (2).....	44

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	O uso da nanotecnologia na anemia ferropriva .....	12
1.2	Justificativa .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1	Objetivo geral.....	15
2.2	Objetivos específicos .....	15
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
3.1	Epidemiologia da anemia ferropriva .....	16
3.2	Anemia ferropriva .....	19
3.3	Metabolismo do ferro .....	20
3.4	Consequências da anemia e deficiência de ferro em crianças.....	23
3.5	Estratégias de prevenção e controle da anemia e deficiência de ferro em crianças.....	23
3.6	A fortificação com múltiplos micronutrientes na alimentação complementar.....	24
3.7	O uso da nanotecnologia como estratégia de prevenção e controle da anemia e deficiência de ferro em crianças .....	26
<b>4</b>	<b>SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
4.1	Local do estudo e população.....	29
4.2	Material.....	30
4.3	Desenho do estudo .....	30
4.3.1	<i>Cálculo do tamanho amostral</i> .....	30
4.3.2	<i>Ensaio clínico</i> .....	31
4.4	Análise estatística .....	33
4.5	Aspectos éticos .....	33
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>35</b>
5.1	População estudada.....	35
5.1.1	<i>Anêmicos</i> .....	37
5.2	Composto lácteo ofertado em ambiente escolar.....	37
5.3	Análise da hemoglobina.....	41
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>

<b>ANEXO A -Termo de consentimento informado para menores de idade.</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO B - Parecer consubstanciado do cep.....</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 O uso da nanotecnologia na anemia ferropriva

A nanotecnologia surgiu como uma ciência com potencial para revolucionar qualquer campo em que seja aplicada. Entre as muitas aplicações da nanotecnologia, está a entrega direcionada de nutrientes, minerais, moléculas ou medicamentos específicos. Recentemente, houve um aumento no desenvolvimento de sistemas de entrega baseados em nanotecnologia para a entrega direcionada de muitos medicamentos ou para aumentar a biodisponibilidade de certos micronutrientes no corpo. As principais aplicações dos nanomateriais na entrega de fármacos são: tornar o fármaco mais seguro e biocompatível, reduzir sua toxicidade sem comprometer seu potencial terapêutico, administrar fármacos específicos e direcionados e aumentar sua biodisponibilidade e absorção no organismo (SHUKLA et al., 2017).

Por meio de micro e nanoencapsulação aplicados em ingredientes, aditivos e produtos pela Indústria de Alimentos e Bebidas é realizada a Nutrição Celular Direta. Sempre almejando a segurança alimentar, redução de dosagens, melhoria de tempos e processos e menor impacto ao homem e ao meio ambiente. Pode-se destacar o alcance da dosimetria razoável, ou seja, modular a ingestão nutricional diária recomendada de minerais, vitaminas e oligoelementos, evitando os excessos artificiais do passado, necessários na época em que ainda não existia a nanoencapsulação (MOLINA et al., 2019).

As estratégias convencionais para lidar com a deficiência de ferro incluem fortificação com ferro em plantações de alimentos e suplementação com ferro. O desenvolvimento de culturas biofortificadas com ferro é uma boa opção para combater a deficiência de ferro em áreas rurais que dependem principalmente da agricultura. No entanto, existe um risco significativo de excesso de ferro, uma vez que essas safras serão consumidas mesmo por pessoas não deficientes.

A suplementação de ferro depende do uso de sais de ferro, que são usados principalmente devido ao seu baixo custo. Porém, eles estão associados a efeitos colaterais principalmente no trato gastrointestinal e por afetar a microbiota natural do sistema digestivo. Assim, existe a necessidade de uma nova forma de terapia ou de uma nova forma de suplementação de ferro que possa melhorar a biodisponibilidade

do ferro no organismo, aumentando sua absorção para tratar a deficiência de ferro em um período mais curto e habilitar rapidamente o organismo a superar a anemia. Por essas razões, pesquisadores e empresas estão agora interessados em empregar nanotecnologia para o fornecimento e aumento da biodisponibilidade de ferro no corpo com sucesso (SHUKLA et al., 2017).

O uso de nanoestruturas para a entrega de ferro ou sais de ferro oferece benefícios que estão ausentes nos remédios convencionais para a deficiência de ferro. A utilização de nanomateriais tem potencial para contornar os efeitos nocivos dos sais de ferro, nomeadamente o sulfato ferroso, no trato gastrointestinal e na microbiota natural do sistema digestivo (SHUKLA et al., 2017). Portanto, a nanotecnologia pode ser potencialmente a melhor maneira de reduzir / diminuir a prevalência e, conseqüentemente, os efeitos colaterais da anemia, bem como aumentar a biodisponibilidade do ferro no sangue (IYER; CHAND, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem como objetivo reduzir 50% da população anêmica em 2025 (SOHRABI et al., 2020). Estratégias como o uso da nanotecnologia devem ser estudadas com mais profundidade. Encapsulamento de ferro e outros micronutrientes garante uma entrega segura e estável e quase nenhum efeito colateral. Aplicação da nanotecnologia na anemia ferropriva não pode ser utilizado apenas para superar a limitação de medicamentos convencionais, mas também para fornecer melhores resultados.

## **1.2 Justificativa**

Os programas mais eficazes para prevenir a anemia são aqueles que são abrangentes, combinam ações para sensibilização da importância da nutrição adequada e envolvem uma ampla gama de setores e atores. A determinação da combinação correta de estratégias deve ser feita por meio de uma análise de situação que considere a magnitude, a prevalência e a distribuição da anemia e das deficiências nutricionais relacionadas; do perfil de consumo de alimentos, incluindo a ingestão de micronutrientes; dos hábitos, práticas e comportamentos alimentares de grupos vulneráveis; bem como dados socioeconômicos para identificar as restrições e oportunidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Este estudo ocorreu após análise da situação de anemia como problema moderado de saúde pública no estado da Paraíba. A pesquisa envolve um equipe

interdisciplinar como farmacêutico, engenheiro de alimentos, nutricionista e médico, bem como estudantes desses cursos universitários. O estudo conta com participação intersetorial, a prefeitura municipal e as suas secretárias de saúde e educação, bem com a equipe da unidade de saúde e a da escola (como professores e merendeiras) que participou do projeto.

A partir deste contexto multifatorial, esta pesquisa torna-se de extrema importância para análise de estratégias de controle e prevenção de anemia por meio do uso de nanotecnologia com o objetivo de caracterizá-la e, se possível, influenciar na formação de novas diretrizes.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Determinar as vantagens da suplementação de nanopartícula de ferro microencapsulado em composto lácteo ofertado na escola na melhora dos níveis de hemoglobina em crianças de dois a seis anos matriculadas na rede pública de ensino no município de Juripiranga no Estado da Paraíba.

### **2.2 Objetivos específicos**

Analisar os resultados da hemoglobina antes e depois da ingestão do composto lácteo, a fim de identificar se existe melhora nos níveis séricos de hemoglobina no sangue destas crianças.

Analisar a aceitabilidade das crianças em relação ao composto lácteo, bem como o surgimento de efeitos colaterais.

Avaliar a eficácia e a segurança desta estratégia adotada para prevenção e/ou tratamento da anemia por deficiência de ferro em crianças com seis a 59 meses de vida.

Comparar essa estratégia com a anterior realizada por esse mesmo grupo, bem como com outras descritas na literatura.

Sugerir estratégia para resolução de anemia como problema moderado de saúde pública por meio da suplementação em instituições, como escola, e que seja de fácil aplicação e monitoramento.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

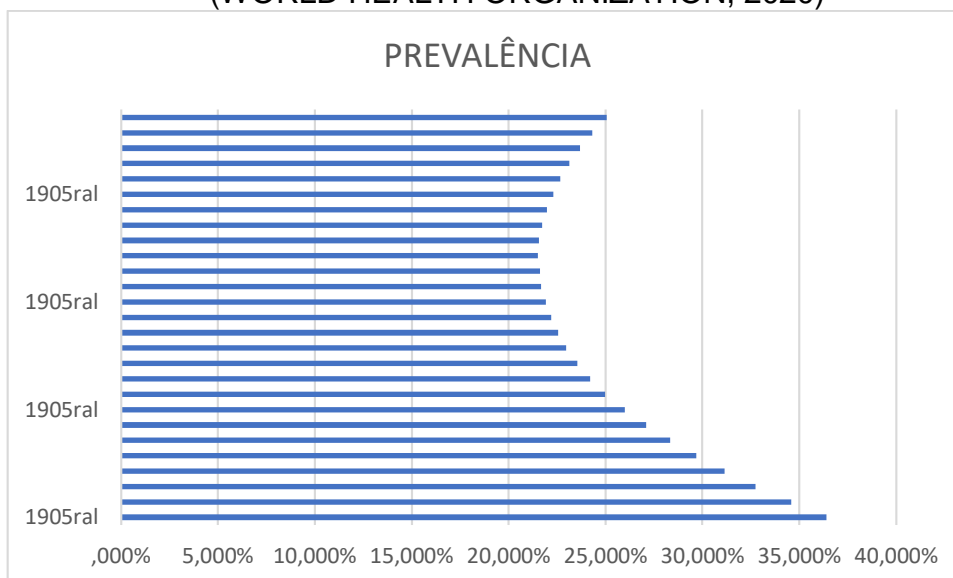
#### 3.1 Epidemiologia da anemia ferropriva

A anemia é definida pela OMS como uma condição em que a concentração de hemoglobina (e conseqüentemente, a sua capacidade de transportar oxigênio) é insuficiente para atender as necessidades fisiológicas do organismo. As necessidades fisiológicas de cada organismo variam de acordo com sexo, idade, gestação e altitude em relação ao nível do mar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011a, 2017). A principal causa de anemia, seja por fatores nutricionais ou outros motivos, é a deficiência de ferro. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

A prevalência global da anemia em 2010 foi estimada em 32,9%, com taxas decrescentes em ambos os sexos no período de 1990 a 2010, na faixa etária superior aos cinco anos (KASSEBAUM et al., 2014). Em 2011, a estimativa global de anemia em crianças foi de 43% correspondendo a 273 milhões de crianças, sendo 42% dos casos em menores de cinco anos de idade devido à deficiência de ferro (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011a, 2016a, 2020).

A prevalência de anemia em crianças no Brasil apresentada pelos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (BRASIL, 2009) foi de 20,9%, porém estudos pontuais têm encontrado valores superiores, em torno de 52% e indicando tendência de aumento da prevalência nesse grupo populacional (MONTEIRO, 2000; JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009), tornando a anemia a carência nutricional mais prevalente no Brasil, superando a desnutrição energético-proteica. Dados da Organização Mundial de Saúde, atualizados em 30 de agosto de 2017, mostram um retorno do aumento da prevalência de anemia em crianças no Brasil, com prevalência em torno de 25% - Figura 1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

**Figura 1** – Prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos no Brasil (%). (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020)



**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2021.

Em estudo publicado em 2002, a prevalência global da anemia em pré-escolares do Estado da Paraíba foi de 36,4%, situando-se em patamares semelhantes àqueles descritos para a distribuição da endemia em países em desenvolvimento, bem como a estudos populacionais de outros três Estados nordestinos: Piauí (33,8%), Pernambuco (46,7%) e Sergipe (31,8%). Além disso, foi relatado, após comparação a estudos anteriores no mesmo estado, tendência crescente na prevalência da anemia nutricional, um aumento da prevalência de anemia em cerca de 88,5% no intervalo de uma década. (DE OLIVEIRA et al., 2002)

Estudo mais recente, publicado em 2008, detectou na cidade de Campina Grande uma prevalência de anemia de 31,73%, corroborando com os resultados supracitados e confirmando que a anemia é um importante problema de saúde pública na população infantil (PINHEIRO et al., 2008).

A OMS adota critérios para classificar por categoria a significância da anemia para a saúde pública baseada na sua prevalência, considerada grave quando a prevalência é maior que 40,0%, moderada entre 20,0 e 39,9%, leve entre 5,0 e 19,9% e normal quando menor que 5,0%. Segundo estes critérios (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011b; BRASIL, 2013), no estado da Paraíba, a anemia é um problema de saúde pública do tipo moderado. Uma prevalência alta para uma carência evitável ou controlável (SANDOVAL, 2019).

Em razão da alta prevalência da anemia, uma grande variedade de ações governamentais e não governamentais, nos últimos anos, tentam reduzir esses índices de anemia por deficiência de ferro. Apesar de intervenções nas mais diversas áreas: medidas de profilaxia, educação em saúde, modificações ambientais, entre outras, os números permanecem altos. Ainda não há um estudo nacional de prevalência e de incidência de anemia ferropriva considerado metodologicamente adequado, sendo a maior parte dos estudos existentes de caráter regional e/ou com amostras de conveniência, além da utilização de diferentes critérios diagnósticos. (FISBERG et al., 2018)

### **3.2 Anemia ferropriva**

A anemia ocorre por meio de três mecanismos principais: eritropoese ineficaz (produção de glóbulos vermelhos é deficiente), hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos) e perda sanguínea. As causas mais comuns são deficiências nutricionais, doenças e distúrbios genéticos da hemoglobina (KASSEBAUM et al., 2016).

A anemia pode ser classificada pela sua etiologia ou pelas características - tamanho, forma e cor - dos glóbulos vermelhos do sangue. A anemia por deficiência de ferro é a principal anemia nutricional (classificação etiológica) e possui como características glóbulos vermelhos pequenos e com coloração menos avermelhada, devido a pouca quantidade de hemoglobina em cada glóbulo, sendo, portanto, classificada como microcítica e hipocrômica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Anemias de etiologia nutricional ocorrem quando a ingestão de certos nutrientes é insuficiente para atender a demanda da síntese de hemoglobina e eritrócitos, sendo a deficiência de ferro a principal etiologia. A deficiência de vitaminas A, B6, B12, C, D e E, folato, riboflavina e cobre também podem levar a anemia, porém são incomuns e não possuem papel significativo na prevalência mundial da anemia. Em muitas situações, nas quais a dieta é pobre em micronutrientes, as deficiências de múltiplos micronutrientes podem ter um efeito sinérgico no desenvolvimento da anemia (BALARAJAN et al., 2011).

A anemia é comumente definida como uma concentração de hemoglobina menor que dois desvios padrões ou mais da média esperada para uma população saudável de mesmo sexo e idade (POWERS; MAHONEY, 2013; FISBERG et al.,

2018). Também pode ser definida como concentração de hemoglobina abaixo do percentil 2,5 para raça, sexo e idade (SANDOVAL, 2019). Para fins de diagnóstico, a OMS estabelece que para as crianças entre seis e 59 meses de idade, a anemia é definida como uma concentração de hemoglobina menor que 11g/dL, entre cinco e 11 anos menor 11,5 g/dL e entre 12 e 14 anos menor que 12 g/dL. Em estudos populacionais, os critérios para diagnóstico de anemia é uma concentração de hemoglobina menor que 11,5 g/dL em crianças com mais de dois anos de idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011b; ANTUNES DE MATTOS et al., 2014).

A anemia ferropriva corresponde ao estágio final da deficiência de ferro. A anemia por deficiência de ferro pode ser classificada em leve, moderada e grave de acordo com os valores de hemoglobina. É classificada como grave se a Hb for menor que 7 g/dL, com pequenas variações de acordo com a idade, gênero ou presença de gestação (ANTUNES DE MATTOS et al., 2014).

A anemia ferropriva resulta da interação de múltiplos fatores etiológicos, principalmente a ingestão deficiente de ferro na forma heme devido ao baixo consumo de alimentos de origem animal. Outros fatores, como o baixo nível socioeconômico, as precárias condições de saneamento e a alta prevalência de doenças infecto parasitárias, principalmente as que provocam perdas sanguíneas crônicas, também se constituem determinantes desta anemia.

Qualquer grupo etário é vulnerável a essa deficiência, a qual compromete, principalmente, alguns grupos mais sensíveis à escassez de ferro devido ao crescimento rápido ou ao aumento de demanda, como por exemplo crianças entre seis meses e cinco anos de idade, adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil, gestantes e nutrizes (AMARANTE et al., 2015).

### **3.3 Metabolismo do ferro**

O ferro é o metal mais presente no corpo humano e participa de todas as fases da síntese proteica e dos sistemas respiratórios, oxidativos e anti-infecciosos do organismo. A maior parte do ferro utilizado no organismo humano é proveniente do próprio sistema de reciclagem de hemácias, e uma pequena parte proveniente da dieta, advindo de fontes vegetais ou inorgânicas (ferro não hemínico), e da carne e ovos (ferro hemínico ou orgânico).

Diferente do ferro não heme, que sofre intensa influência de fatores antinutricionais no seu processo absorptivo, o ferro heme tem regulação própria e independente de ação de mecanismos inibidores ou facilitadores da dieta. A secreção gástrica de ácido clorídrico (necessária para a solubilização dos sais de ferro e para a manutenção do ferro na forma ferrosa  $Fe^{2+}$ ) também é importante para a absorção do mineral (FISBERG et al., 2018).

Portanto, o ferro é biologicamente essencial, porém também potencialmente tóxico; logo, é rigidamente controlado no nível celular e sistêmico para evitar deficiência e sobrecarga. Proteínas reguladoras de ferro controlam pós-transcricionalmente genes que codificam proteínas que modulam a captação, reciclagem e armazenamento deste micronutriente e são reguladas pelo próprio ferro (GROTTO, 2008).

Os enterócitos duodenais absorvem entre 1 e 2mg do ferro proveniente da dieta, mas a quantidade de ferro absorvida é regulada pela necessidade do organismo. Assim, em situações em que há falta de ferro ou aumento da necessidade (gravidez, puberdade ou hemólise, por exemplo), há uma maior absorção deste metal. Para responder a essa maior demanda, há uma maior expressão das proteínas envolvidas nesse processo.

O ferro circula no sangue ligado à transferrina para ser liberado para todos os órgãos e tecidos, o ferro plasmático é de apenas 3 a 4mg e deve atender à alta demanda (20-25mg) da eritropoiese e de outros órgãos e tecidos. O excesso de ferro reciclado pelos macrófagos, ao fagocitar as hemácias senescentes, é fornecido a medula óssea para a produção de novas hemácias.

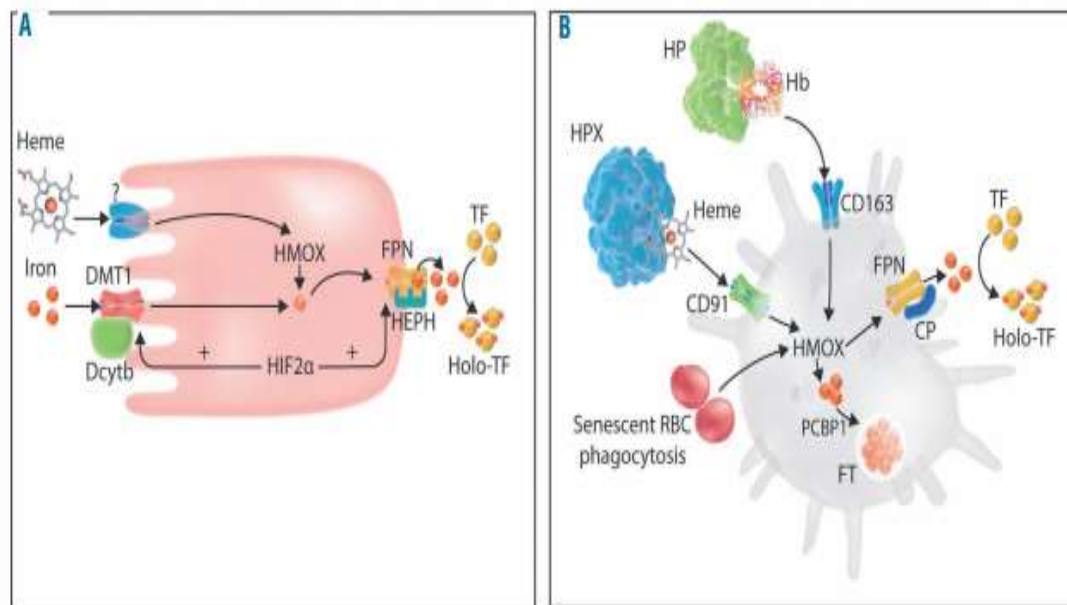
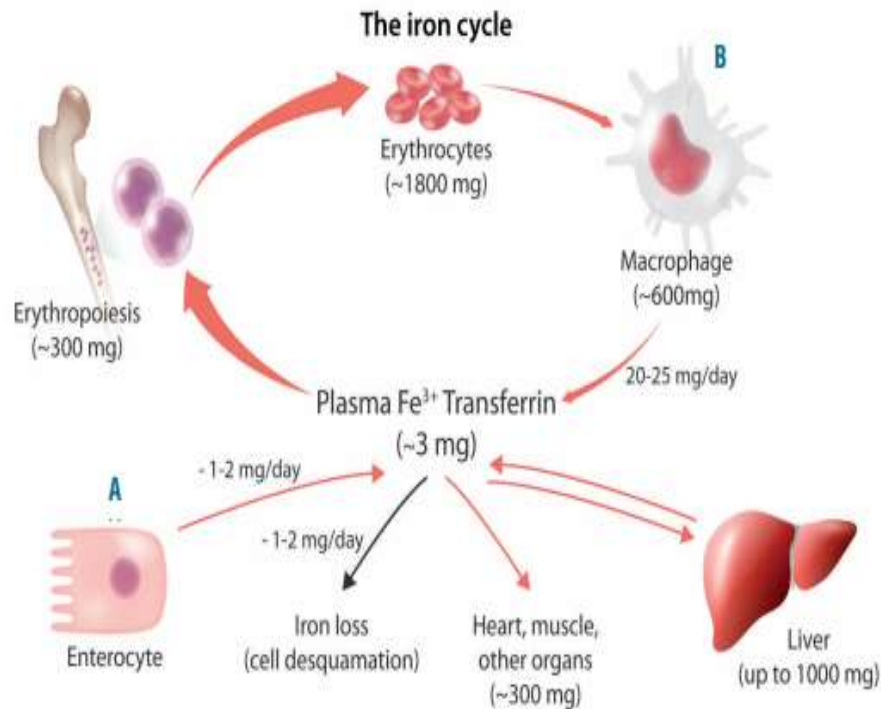
O ferro intracelular é usado para várias funções; se não for utilizado, é armazenado na ferritina, ou exportado pela ferroportina, a fim de manter a reserva de ferro lábil dentro de limites estreitos para evitar toxicidade. Embora todas as células possam importar, exportar ou armazenar ferro, algumas têm funções específicas - por exemplo, os eritroblastos são especializados na captação de ferro, macrófagos e enterócitos na exportação de ferro e hepatócitos no armazenamento de ferro (Figura 2).

Normalmente, o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidérmicas ou sangramento menstrual. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro

absorvido ou acumulado após a reciclagem do ferro pelos macrófagos. Assim, o controle do equilíbrio do ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque.

Essa comunicação é feita pela hepcidina, um hormônio peptídeo circulante que teria um papel regulatório fundamental na homeostase do ferro, funcionando como um regulador negativo do metabolismo do ferro. O nível de ferro regula a expressão da hepcidina, logo se há sobrecarga de ferro há aumento da expressão de hepcidina, enquanto se há anemia e hipoxemia há inibição da expressão da hepcidina, visando a uma maior absorção de ferro pelos enterócitos e a maior exportação de ferro do sistema reticuloendotelial e enterócitos, aumentando a disponibilidade de ferro para a eritropoiese (CAMASCHELLA; NAI; SILVESTRI, 2020; GROTTTO, 2008).

Figura 2 – Metabolismo do Ferro



**Figure 1. The iron cycle.** Iron (Fe) circulates bound to transferrin to be released to all organs/tissues through transferrin receptor 1. Most iron (20-25 mg) recycled by macrophages, which phagocytize senescent red blood cells (RBC), is supplied to the bone marrow for RBC production. The daily uptake of dietary iron by duodenal enterocytes is 1-2 mg; the same amount is lost through cell desquamation and blood loss. Excess iron is stored in the liver and macrophages as a reserve. Arrows indicate directions. Numbers (in mg) are a mean estimate. (A) Focus on intestinal iron absorption. The metal transporter DMT1 takes up ferrous iron, reduced by DCYTB, on the luminal side of the enterocyte. Iron not used inside the cell is either stored in ferritin (FT) or exported to circulating transferrin (TF) by ferroportin (FPN), after ferrous iron is oxidized to ferric iron by hephaestin (HEPH).<sup>1</sup> Hypoxia inducible factor (HIF)-2 $\alpha$ , stabilized by local hypoxia, stimulates the expression of the apical (DMT1) and basolateral (FPN) transporters.<sup>10</sup> Heme, after entering the cell through an unknown mechanism, is converted to iron by heme oxygenase. (B) Focus on the iron recycling process. Macrophages recover iron from phagocytized RBC after heme is degraded by heme oxygenase. They also recover heme from hemoglobin (Hb)-haptoglobin (HP) or heme-hemopexin (HPX) complexes.<sup>2</sup> Iron not used inside the cells is either stored in FT or exported to the circulation by FPN with the cooperation of ceruloplasmin (CP). The latter is the preferential route in normal conditions.

Fonte: (CAMASCHELLA; NAI; SILVESTRI, 2020)



### 3.4 Consequências da anemia e deficiência de ferro em crianças

Infelizmente, as consequências da anemia ferropriva são sérias e duradouras, podendo prejudicar o desenvolvimento mental e psicomotor, aumentar a morbimortalidade materna e infantil, além de diminuir o desempenho do indivíduo no trabalho e reduzir a resistência às infecções, tornando esta doença um sério problema de saúde pública (KVALSVIG et al., 1999; JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009). A anemia, recentemente, foi responsável por cerca de 9% da carga global total de todas as doenças tendo, portanto, consequências significativas para saúde do homem, bem como para o desenvolvimento social e econômico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Deficiência de ferro causa alterações na estrutura e função do cérebro, que podem ser irreversíveis mesmo com tratamento adequado, particularmente, se a deficiência ocorrer durante a infância, quando a neurogênese e a diferenciação de diferentes regiões do cérebro estão ocorrendo (LOZOFF et al., 2006; DEVELOPMENT; BEARD, 2008).

No entanto, uma relação causal clara ainda não foi estabelecida entre anemia por deficiência de ferro e atraso no desenvolvimento cognitivo ou comportamental. Entre crianças anêmicas de cinco a 12 anos, a suplementação de ferro melhorou os escores cognitivos globais e quociente de inteligência, bem como medidas de atenção e concentração (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Estima-se que a deficiência de ferro contribua com 0,2% de mortes em crianças menores de cinco anos de idade, e a cada ano, aproximadamente 2,2 milhões de anos são perdidos devido à deficiência induzida por ferro em todo o mundo (DALY - *disability adjusted life years*, anos de vida perdidos por problemas de saúde, morte prematura e/ou por invalidez) (DE-REGIL LM, JEFFERDS MED, 2017).

### 3.5 Estratégias de prevenção e controle da anemia e deficiência de ferro em crianças

As necessidades de ferro durante os primeiros anos de vida e durante a gestação são muito elevadas, por isso recomenda-se a adoção de medidas complementares ao estímulo à alimentação saudável, com o intuito de oferecer ferro adicional de forma preventiva.

Dessa forma, a prevenção da anemia por deficiência de ferro deve ser planejada com a priorização da suplementação de ferro medicamentosa em doses profiláticas; com ações de educação alimentar e nutricional para alimentação adequada e saudável; com a fortificação de alimentos; com o controle de infecções e parasitoses; e com o acesso à água e esgoto sanitariamente adequado. As estratégias de prevenção e controle da anemia devem priorizar intervenções que contribuam para o enfrentamento dos seus principais determinantes (BRASIL, 2013).

A OMS recomenda, portanto, uma suplementação diária de 30mg de ferro, (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) como uma intervenção em saúde pública em crianças em idade pré-escolar entre 24-59 meses, que vivem em locais com alta prevalência de anemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b).

O tratamento com sais ferrosos apesar de ter eficácia comprovada, possui a adesão geralmente baixa devido aos efeitos adversos frequentes (35% a 55%) e típicos da suplementação, como náuseas, vômitos, gosto metálico, pirose, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação.

Apesar disto, o sulfato ferroso ainda é o composto de escolha pelo Ministério da Saúde para os programas de suplementação no Sistema Único de Saúde, o que ocasiona potencial abandono do uso de ferro, seja para tratamento ou para profilaxia. Apesar de existirem alternativas com melhor perfil de adesão, como os sais férricos e aminoquelatos, elas acarretam custos para o paciente, uma vez que não corresponde ao composto instituído nos protocolos do Ministério da Saúde do Brasil, logo ainda não são distribuídos gratuitamente na rede pública (FISBERG et al., 2018).

Uma das alternativas apontadas pela OMS para prevenção da anemia ferropriva é a fortificação de alimentos, com o objetivo de realizar uma abordagem sustentável e com bom custo-benefício. A política nacional de fortificação de alimentos prevista pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017) prevê atualmente a fortificação das farinhas de trigo e milho com fumarato ferroso e sulfato ferroso (de boa disponibilidade) de 4 a 9mg para cada 100g de farinha (RDC nº 150 de 2017) (ANVISA, 2017). Porém, essa fortificação alimentar mandatória não mostra os resultados esperados, por não atingir a faixa etária de maior risco, o lactente.

### **3.6 A fortificação com múltiplos micronutrientes na alimentação complementar**

Neste cenário, ganhou especial atenção o uso de estratégias para

suplementação de micronutrientes chaves no desenvolvimento das crianças por meio de sachês ricos em micronutrientes. Uma composição de sachê contendo pó com micronutrientes, sugerido pela OMS para fortificação de alimentos, é de 10-12,5mg de ferro elementar para crianças de dois a quatro anos e de 12,5 a 30mg para crianças de cinco a doze anos, acrescido de 300 microgramas de retinol e 5mg de zinco elementar com ou sem outros micronutrientes, sendo oferecido 90 sachês por um período de seis meses (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Adotando este conceito, surgiu no Brasil, em 2015, uma estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes em pó – NutriSUS, que consiste na adição de uma mistura de vitaminas e minerais em pó em uma das refeições oferecidas para as crianças diariamente. Os 15 micronutrientes em pó são embalados individualmente na forma de sachês (1g) e deverão ser acrescentados e misturados às preparações alimentares, obrigatoriamente no momento em que a criança for comer. Os alimentos podem ser facilmente fortificados em casa ou em qualquer outro local, como por exemplo, nas creches e nas escolas (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2015) .

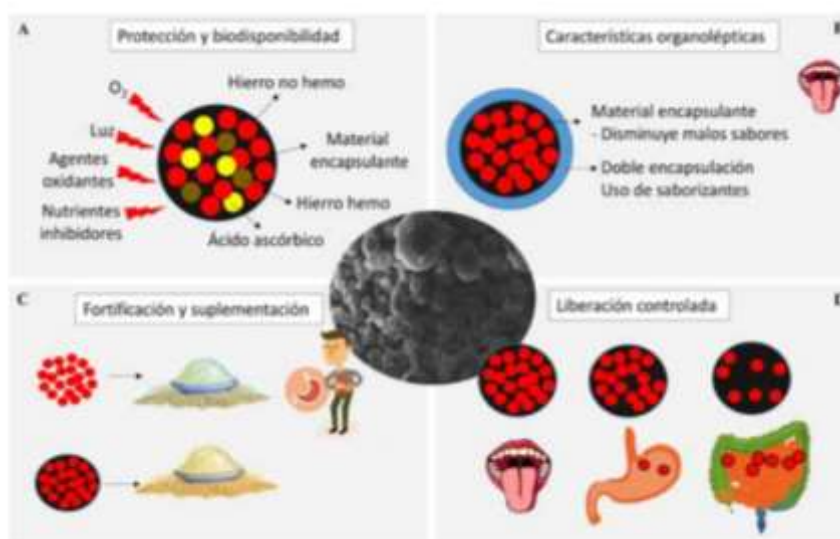
A fortificação com micronutrientes em pó é conhecida internacionalmente como “Home Fortification” ou fortificação caseira. Este termo foi substituído pelo termo “point-of-use fortification” porque o processo de fortificação pode ocorrer não só no domicílio, mas também em escolas, creches, campos de refugiados ou outros lugares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Atualmente, há diversas evidências acerca do impacto dessa intervenção.

Revisão sistemática e metanálise sobre esta intervenção sugerem que ela é tão efetiva como a suplementação com ferro no tratamento da anemia; no entanto, tem melhor aceitação em função dos reduzidos efeitos colaterais, logo é recomendada para a prevenção e o tratamento da anemia leve ou moderada. O estudo também mostrou que a fortificação caseira é efetiva na prevenção da deficiência de ferro e na anemia ferropriva, estimando-se a redução desses distúrbios pela metade, e há evidências de impacto no desenvolvimento infantil e na ocorrência de morbidades.

Revisão realizada pela Cochrane mostrou que o uso dessa estratégia reduz, no período de um ano, a deficiência de ferro em 51% e de anemia em 31%, quando comparadas às crianças que receberam placebo ou não receberam intervenções (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2015).

Os sachês em pó de micronutrientes microencapsulados apresentam a vantagem de não alterar as características organolépticas dos alimentos, e apresentam alta biodisponibilidade, sem afetar o valor nutricional do veículo usado para fortificação (REBELLATO et al., 2017). A encapsulação do ferro surgiu como solução para diversos problemas, como melhorar a biodisponibilidade do ferro pois existem diversos fatores intraluminais que diminuem sua absorção; mascarar o sabor metálico do ferro (impede o contato direto entre as papilas gustativas e o ferro); diminuir as mudanças de cor que o ferro causa quando adicionados a outros alimentos; diminuir os efeitos adversos gastrointestinais (escurecimento dentário e das fezes, dor abdominal, azia, náuseas, diarreia e constipação); entre outros (Figura 3) (CHIL; VOL, 2017).

**Figura 3 – Vantagens da Encapsulação do Ferro**



Fonte: (CHIL; VOL, 2017).

### 3.7 O uso da nanotecnologia como estratégia de prevenção e controle da anemia e deficiência de ferro em crianças

Para além do papel nos processos, na segurança e nos próprios alimentos, ingredientes e aditivos, a nanotecnologia tem avançado na indústria alimentar e de bebidas, desempenhando um papel cada vez mais central, à medida que a própria indústria abandona os moldes clássicos estabelecidos na metade do século passado. Além disso, destaca-se o alcance da dosimetria razoável, ou seja, modular a ingestão

nutricional diária recomendada de minerais, vitaminas e oligoelementos, evitando os excessos artificiais do passado, necessários numa época em que ainda não existia a nanoencapsulação. Pois, além disso, o aumento da biodisponibilidade, a economia de dosagens, insumos e energia favorecem o homem e o meio ambiente(MOLINA et al., 2019).

No ano de 2016, no município de Juripiranga, no estado da Paraíba, foi realizado um estudo tipo ensaio clínico com suplementação de nanopartícula de ferro microencapsulada e outros micronutrientes na merenda escolar por meio de composto lácteo. A amostra estudada foi composta por 223 crianças de três a seis anos de uma escola da rede pública, que não estavam em uso de suplementação de micronutrientes.

Sem orientação de alteração na dieta infantil, foram realizados exames laboratoriais hematológicos e parasitológicos de fezes antes da suplementação. Após a administração na dose de 200ml deste composto bissemanal, totalizando 20 doses, foram coletados novos exames laboratoriais. A análise dos resultados mostrou efetividade do composto no tratamento da anemia em 70% e na melhora dos estoques de ferro no organismo de 75%, apesar da alta taxa de parasitoses intestinais (DEAZEVEDO, 2018).

No ano de 2017, a mesma equipe de pesquisadores, realizou estudo semelhante após o tratamento de parasitoses intestinais com albendazol, porém com dose de ferro inferior e em curto intervalo de tempo, totalizando 17 doses diárias de 100ml em dias seguidos excetuando feriados e finais de semana, com verificação da hemoglobina por meio do uso do hemoglobinômetro antes e depois da suplementação, cujo resultados serão analisados nesta tese.

## **4 SUJEITOS E MÉTODOS**

A princípio é apresentado o local de realização do ensaio clínico, suas especificações e características. Em seguida, é apresentado o delineamento da pesquisa, explicando como foi realizado a intervenção, a coleta de dados e o armazenamento destes dados e como ocorreu a análise estatística dos mesmos.

### **4.1 Local do estudo e população**

A pesquisa foi planejada e desenvolvida pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). O estudo foi conduzido na cidade de Juripiranga, no estado da Paraíba, Brasil. Esta cidade possui aproximadamente 10.793 habitantes (IBGE, 2020). Juripiranga apresenta um aumento bastante positivo no IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) passando de 0,256 em 1991 para 0,387 em 2000 e atingindo o valor de 0,548 em 2010, mas que ainda é classificado dentro da faixa de baixo IDH (PNUD, 2013).

A cidade fica a 111m acima do nível do mar, com coordenadas geográficas com latitude: 7° 22' 22" sul, e longitude 35° 14' 16" oeste, estando localizada a 85km de Recife (Pernambuco) e 70km de distância da UFPB de João Pessoa. Uma equipe multidisciplinar da UFPB conduziu as atividades de extensão social no município no período de 2016-2017, que foram associadas ao estudo clínico desta pesquisa.

A pesquisa foi conduzida na Escola Municipal de Educação Infantil Governador Ronaldo José da Cunha Lima, com crianças de idade de dois a seis anos completos. Ressalta-se que esta é a única escola pública no município que atende crianças desta faixa etária. O ensaio clínico foi realizado no período de 22 de agosto a 20 de setembro de 2017.

O programa governamental de alimentação escolar proporciona uma refeição às 09h para o período matinal e às 15h para o vespertino baseada em alimentos ricos em carboidrato, normalmente regionais como inhame, mandioca, milho, e contando frequentemente com uma fonte proteica, além de sucos naturais diariamente. A alimentação das crianças fora do ambiente escolar foi considerada como típica regional preparada em casa.

A revisão da literatura e análise dos dados coletados foram realizados nos anos de 2018 a 2020 no Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde (NUTES), situado no Campus I da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

## 4.2 Material

O Composto lácteo em pó foi adquirido da empresa Alibra® (Brasil), sendo os ingredientes encapsulados oriundos da empresa Funcional Mikron® (Brasil). O fumarato ferroso – BA FM17 é um produto obtido pelo recobrimento de nanopartículas de fumarato ferroso com polímeros naturais de elevado peso molecular, visando o mascaramento do gosto, odor e coloração que este confere aos alimentos. No que se refere ao teor de ativos, o fumarato ferroso corresponde a 56 – 59 %, os polímeros 52 – 57 % e o teor de ferro entre 17,9 - 18,9 %.

Desta forma, o produto final é apresentado na forma de micropartículas não solúveis de coloração vermelha e isento de substâncias estranhas, possuem odor e sabor característico e são de fácil incorporação em alimentos. O fumarato ferroso encapsulado foi misturado a partículas de óleo ômega-3 e de cálcio encapsulados pela empresa Funcional Mikron® e encaminhados para a mistura no composto lácteo sabor chocolate, realizada pela empresa Alibra®, numa dosagem de 6,25%, de forma que a concentração final dos nutrientes está descrita na Tabela 1.

**Tabela 1** - Informação Nutricional do composto lácteo sabor chocolate.

<b>Quantidade por porção</b>	Porção 20g (2 colheres de sopa)
Valor energético	76kcal
Carboidratos	13,5g
Proteínas	3,3g
Gorduras totais	1g
Gorduras saturadas	0,55g
Gorduras insaturadas	0,45g
Gorduras monoinsaturadas	0,35g
Gorduras poli-insaturadas	0,1g
Gorduras trans	0g
Colesterol	4,2mg
Ômega 3 (DHA)	1,9mg

Ômega 3 (EPA)	2,8mg
Fibra Alimentar	0,4g
MINERAIS	
Sódio	62,5mg
Ferro	<b>1,86mg</b>
Cálcio	330mg
Fósforo	312,5mg
Iodo	50mcg
Magnésio	54,5mg
Zinco	2,75mg
Selênio	7,5mcg
Cobre	250mcg
Cromo	7,5mcg
Manganês	0,49mg
Molibdênio	12,5mcg
Fluor	0,75mg
Potássio	40mg
VITAMINAS	
Vitamina A	201mcg
Vitamina D	2,0mcg
Vitamina C	22mg
Vitamina E	2,5mg
Vitamina B1	0,35mg
Vitamina B2	0,35mg

Fonte: embalagem do composto

### 4.3 Desenho do estudo

#### 4.3.1 Cálculo do tamanho amostral

Para análise do tamanho amostral, foi utilizado o recurso StatCalc do software EpiInfo, para um estudo caso controle. Utilizado um nível de confiança de 95% (nível de significância estatística - valor de alfa 0,05), um poder estatístico do teste de 80% (valor de beta - 0,80), uma razão entre casos e controles de 1:1, uma prevalência estimada de 20% entre os controles e 33% entre os casos, uma estimativa de risco relativo (*odds ratio*) mínimo de 2. O tamanho amostral que deve ser incluído pelo cálculo foi de 187 casos e 187 controles.



### **4.3.2 Ensaio clínico**

No momento inicial do estudo realizado, a pretensão seria ter um grupo caso e um grupo controle constituído por crianças distintas. Porém durante o planejamento, foi percebido que os pais gostariam que todas as crianças fossem suplementadas com o composto enriquecido com nanopartículas de ferro microencapsuladas e demais vitaminas, minerais e ômega-3. Portanto, foi decidido que as todas as crianças tomariam o composto lácteo como suplementação e seriam, no momento zero do ensaio, na primeira coleta de exames ainda sem haver realizado a suplementação, o seu próprio grupo controle.

Durante o planejamento e execução deste estudo, não foi sugerido nenhuma mudança na alimentação das crianças, pois apesar de ter conhecimento que hábitos saudáveis são medidas essenciais para prevenção de doenças e promoção a saúde, o intuito foi avaliar se ocorreria melhora na saúde das crianças apenas com a adição de alimentos enriquecidos com nutrientes em sua dieta, independente dos seus hábitos alimentares ou de vida. Entretanto, foi realizado tratamento antiparasitário com Albendazol 40mg/ml – 10ml em dose única devido ao alto índice de parasitoses intestinais detectado em exame de fezes num primeiro estudo realizado pelo mesmo grupo na mesma escola em 2016 (DE AZEVEDO, 2018).

Além disto, as merendeiras foram capacitadas para o preparo do composto lácteo e oferta em porção adequada aos alunos por uma equipe de estudantes da Universidade Federal da Paraíba, que por sua vez foram capacitados para realizar este treinamento e para supervisionar a administração do composto na escola. Diariamente, foram anotadas a frequência dos escolares, a quantidade de composto lácteo ingerido pelos pré-escolares, e supervisionadas toda a preparação e oferta.

Para preparar 5 litros da bebida láctea dissolveu-se 1kg do composto lácteo em pó em 4L de água filtrada gelada (aproximadamente 10°C), homogeneizando-se em um liquidificador industrial por 3min até dissolução visual completa do pó, rendendo 50 porções de 100mL cada. A dosagem nos copos plásticos foi realizada com o auxílio de uma concha, utensílio comum em escolas, a qual possuía o volume de 100mL quando cheia.

O composto foi imediatamente servido aos alunos nas salas de aula em jejum antes da merenda escolar. O turno matinal recebeu o composto às 08h e o turno vespertino recebeu o composto às 14h. Cada 100mL do composto reconstituído

continha 1,86mg de ferro (na forma de nanopartículas de fumarato ferroso microencapsuladas), além de ômega-3 e outras 25 vitaminas e minerais conforme informação nutricional citada acima.

Também foi realizada avaliação antropométrica, na qual foi utilizada uma fita métrica para a aferição da altura e uma balança de bioimpedância modelo In Body 270 para a pesagem das crianças. Esta balança fornecia também o valor do Índice de Massa Corporal (IMC). Os dados antropométricos das crianças foram coletados na própria escola.

A aferição das medidas antropométricas foi realizada utilizando uma fita métrica devidamente fixada na parede para a aferição da altura, onde as crianças foram posicionadas de pé, eretas, descalças, com a cabeça livre de adereços, com os braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos. Encostando os calcanhares, ombros e nádegas na parede.

Para a pesagem foi utilizada uma balança de bioimpedância com capacidade máxima de 250kg, onde as crianças subiram descalças na plataforma da balança, com os pés alinhados, calcanhares posicionados sobre os eletrodos menores e as solas dos pés sobre os eletrodos maiores, e as coxas separadas. Elas mantiveram os braços esticados e, sem tocar no tronco, seguraram os eletrodos de mão de forma que quatro dedos envolveram a superfície dos eletrodos de baixo e o polegar, o eletrodo de cima, aparecendo a medição do peso. Colocou-se o nome, altura e idade da criança, para que seus dados ficassem gravados na balança e o exame fosse concluído, sendo mostrados os resultados na tela. Com relação ao IMC, esse cálculo é fornecido pela própria balança.

Para a medição da hemoglobina foi obtido sangue capilar por punção de extremidade do dedo com microcuvetas descartáveis e livres de reagentes. O hemoglobinômetro CompoLab TM da Fresenius Kabi® foi utilizado, este analisador de hemoglobina é ideal para *point of care*, com medição em menos de dois segundos, pequeno, rápido e robusto. A bateria possui longa duração e o equipamento requer mínima manutenção, sem necessidade de calibrações periódicas. A análise da hemoglobina foi realizada no início do estudo e após a suplementação, para futura comparação dos valores de hemoglobina.

Após essas etapas, foi iniciada a suplementação com composto lácteo sabor chocolate em 17 doses de 100ml, oferecidas diariamente, exceto feriados e finais de semana.

#### **4.4 Análise estatística**

Para realização da análise estatística dos resultados, foi construída uma base de dados na ferramenta Excel, com as informações das crianças participantes do estudo (Idade, Sexo, Porcentagem de Bebida Ingerida, Peso, Altura, Índice de Massa Corpórea, Hemoglobina antes e após a suplementação). A partir desses dados foi utilizado para a análise estatística o *software* IBM SPSS v. 20. Os dados numéricos foram sumarizados em tabelas descritivas obtendo as medidas de frequência, média, mediana, desvio padrão, além de fazer uma primeira análise descritiva dos dados complementados por testes inferenciais. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para testar a hipótese (intervenção com composto lácteo enriquecido com ferro microencapsulado tem efeito estatisticamente significativo na prevenção e tratamento de anemia ferropriva em crianças) se as amostras obtidas provêm de populações com distribuição normal.

As variáveis quantitativas distribuídas normalmente foram analisadas com o teste paramétrico t-Student. Caso a amostra não tenha a sua distribuição normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar os valores de hemoglobina antes e após a suplementação de ferro. O efeito da fortificação sobre as prevalências de anemia ferropriva poderá ser avaliado usando análise de variância de medidas repetidas para dados categóricos. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Todas as crianças matriculadas na EMEI Ronaldo Cunha Lima foram convidadas para participar da pesquisa. O consentimento por escrito (Anexo 1) para a condução do estudo (ou pela digital do dedo em situação de responsável sem letramento) foi obtido dos pais ou responsáveis pelas crianças em uma primeira

palestra de esclarecimento do programa, bem como na escola quando levavam seus filhos.

O consentimento oral para realização do estudo foi obtido junto a prefeitura municipal de Juripiranga em reunião com prefeito e os secretários de saúde e de educação do município. Inicialmente, também foi realizada uma apresentação do programa de suplementação escolar para os dirigentes da escola e o corpo docente. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa, Brasil) sob o número 1.467.923 (Anexo 2).

Os critérios de inclusão no estudo: crianças saudáveis ou com anemia leve a moderada, que não estavam em uso de qualquer suplementação nutricional.

Os critérios de exclusão: alergia a proteína do leite de vaca, peixe e crustáceos ou a soja e hemoglobina < 80 g/L.

Os critérios de eliminação: ausência na coleta dos exames e não ter termo de consentimento devidamente assinado pelo responsável legal.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 População estudada

Os 292 participantes deste ensaio clínico estudavam na escola pública municipal Ronaldo Cunha Lima, no município de Juripiranga, estado da Paraíba. A amostra populacional tinha distribuição homogênea em relação ao sexo, sendo 130 indivíduos do sexo feminino (44,5%) e 162 do sexo masculino (55,2%) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Distribuição dos indivíduos segundo o gênero

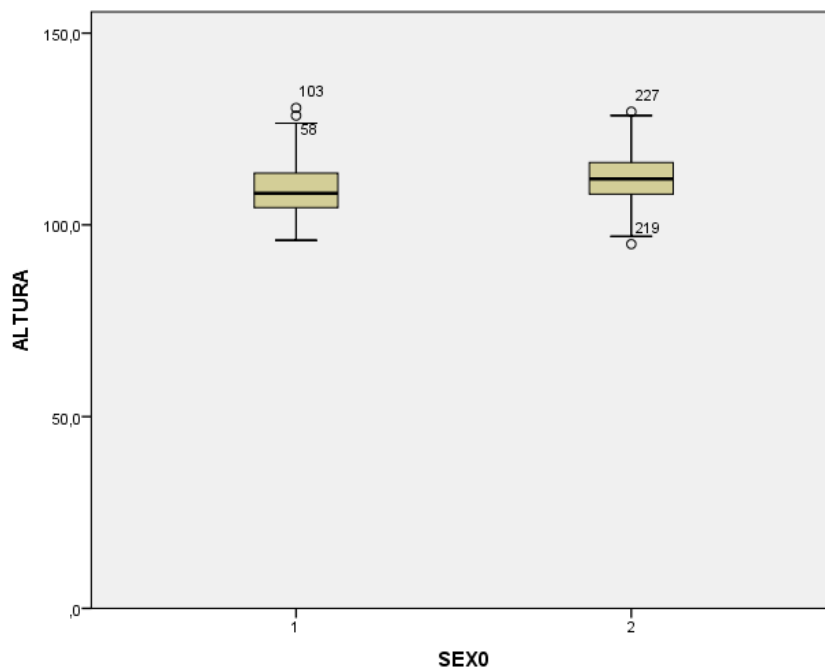
Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino (1)	130	44,5%
Masculino (2)	162	55,5%
Total	292	100,0%

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

Em relação a idade, a amostra possuía distribuição não homogênea, com idade entre dois e cinco anos, com média de 4,1 anos e desvio padrão (DP) de 0,8 anos. Na avaliação antropométrica dos indivíduos, a altura média dos participantes foi de 110,6cm (DP 7,0; Intervalo de Confiança de (IC) 95% [109,7; 111,6]), o peso médio das crianças foi de 18,5kg (DP 3,2; IC 95% [18,1; 18,9]) e o índice de massa corpórea (IMC) médio foi de 15,0 (DP 1,5; IC 95% [14,8; 15,2]).

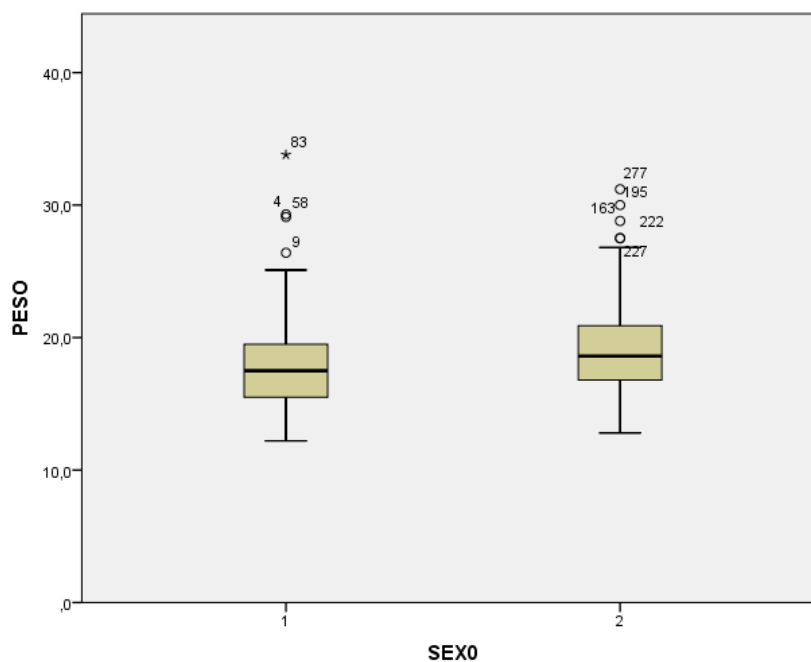
No dia da avaliação antropométrica, no momento inicial do estudo, compareceram 247 indivíduos. Além das medidas antropométricas, a balança de bioimpedância forneceu as seguintes análises antropométricas: 216 crianças eutróficas (87,4%), sete com baixo peso (2,8%), 11 com sobrepeso (4,5%) e 13 com obesidade (5,3%). O peso e altura não possuíam distribuição homogênea e quando avaliados a média do peso e da altura, separadamente, em relação ao sexo, percebe-se que os meninos são mais altos (Figura 4) e apresentam maior peso em relação às meninas (Figura 5).

**Figura 4** – Altura em relação aos sexos Feminino (1) e Masculino (2).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020

**Figura 5** – Peso em relação aos sexos Feminino (1) e Masculino (2).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020

### 5.1.1 Anêmicos

A população que estava anêmica, no início do estudo, corresponde a 59 crianças, sendo 24 (40,7%) do sexo feminino e 35 do sexo masculino (59,3%), com

distribuição homogênea em relação ao sexo (Tabela 3).

**Tabela 3** – Distribuição dos indivíduos anêmicos segundo o gênero.

Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino (1)	24	40,7%
Masculino (2)	35	59,3%
Total	59	100,0%

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

Em relação à idade, a amostra possuía distribuição não homogênea, com idade entre dois e cinco anos, com média de 4,1 anos e DP de 0,8 anos. Na avaliação antropométrica dos indivíduos, compareceram 57 destas crianças anêmicas, as quais apresentaram altura média de 109,7cm (DP 7,1; IC 95% [107,8; 111,7]), peso médio de 18,1kg (DP 3,2; IC 95% [17,3; 19,0]) e IMC médio de 14,9 (DP 1,5; IC 95% [14,4; 15,3]). O peso e altura possuíram distribuição homogênea. A balança de bioimpedância forneceu as seguintes análises antropométricas: 51 crianças eutróficas (89,4%), três com baixo peso (5,3%) e três com obesidade (5,3%).

## 5.2 Composto lácteo ofertado em ambiente escolar

O composto lácteo com ferro microencapsulado e outras vitaminas e micronutrientes foi consumido por 254 crianças, pois 21 crianças estavam ausentes da escola no período de suplementação (por motivo de transferência para outra escola ou por falta), duas crianças apresentavam alergia a algum dos componentes do composto lácteo, três estavam em tratamento para doenças específicas e não participaram do estudo, oito crianças os pais não assinaram o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) e quatro crianças não ingeriram o composto ofertado. Ao analisar os estudantes com diagnóstico de anemia no início do estudo, apenas duas não ingeriram o composto lácteo (uma das crianças foi uma das quatro que não aceitaram e a outra era uma das alérgicas).

Todas as crianças puderam realizar o exame de hemoglobina antes e após a intervenção, 224 pré-escolares que ingeriram o composto lácteo coletaram o exame após a suplementação, portanto os dados estatísticos se baseiam nos mesmos. As crianças que ingeriram 100% do composto lácteo, ingeriram 17 doses de 100ml, um

total de 1700ml, que foram ofertados na escola, exceto em finais de semana e feriado. A média de consumo do composto lácteo foi de 1416,2ml (DP 252,8; intervalo de confiança (IC) 95% [1384,1; 1452,3]). Em porcentagem, as crianças consumiram em média 83% da bebida ofertada, sendo a ingestão mínima de 29% e máxima de 100% (Tabela 4).

Quanto a população anêmica, 55 dos 59 participantes compareceram a segunda coleta de hemoglobina, logo os dados estatísticos dessa população são baseados nestes. A média da ingestão do composto lácteo foi de 1418,9 ml (DP 245,8; intervalo de confiança (IC) 95% [1351,1; 1486,6]). Em porcentagem, as crianças consumiram em média 83,5% da bebida ofertada, sendo a ingestão mínima de 41,2% e máxima de 100% (Tabela 5). A ingestão do composto lácteo não ocorreu de forma homogênea.

O composto lácteo deste estudo foi ofertado às 08h para os estudantes no turno matutino e às 14h para o turno vespertino, semelhante ao estudo realizado por Troesch et al (TROESCH et al., 2011), no qual que o mingau fortificado era oferecido além da merenda escolar, em horário que garantisse tempo suficiente para as crianças sentirem fome no horário da merenda. A cada dia, as faltas eram registradas e quaisquer sobras eram pesadas individualmente e anotadas na folha de conformidade de cada criança por pesquisadores de campo treinados.

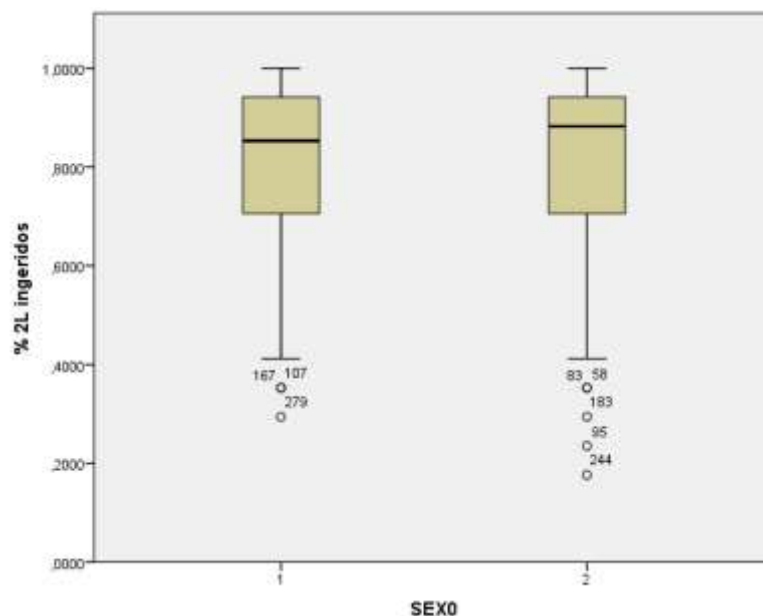
No final deste estudo, apenas quatro crianças não ingeriram a bebida por não aceitação, demonstrando uma aceitabilidade de 98,4%. É importante enfatizar que 207 crianças ingeriram mais de 70% do composto lácteo, correspondendo a 81,5% das crianças. No estudo de Troesch et al (TROESCH et al., 2011), a aceitabilidade do mingau fortificado com 2,5mg de Fe como NaFeDTA e adoçado na escola foi de 88%. A aceitabilidade do composto é extremamente importante para a eficácia da intervenção, em ambos os estudos o uso da nanotecnologia permite uma maior aceitabilidade pois não alterar as características organolépticas dos alimentos e apresentam alta biodisponibilidade (REBELLATO et al., 2017).

Ao analisar a ingestão de bebida da população total, percebe-se uma amostra de distribuição não homogênea. Ao comparar a porcentagem de bebida ingerida em relação a variável independente sexo, pelo teste t de Student, percebe-se que houve diferença estatística significativa entre os sexos, tendo o sexo masculino ingerido uma maior porcentagem em relação ao sexo feminino (Figura 6). Já na amostra dos



anêmicos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da bebida ingerida dos sexos.

**Figura 6**—Porcentagem de bebida ingerida nos sexos Feminino (1) e Masculino (2).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2020

**Tabela 4** – Características da População do Estudo.

Característica (medida)	Média ou Porcentagem / DP ou Tamanho Amostral
Idade (anos)	4,1 ± 0,815
Peso (kg)	18,5 ± 3,3
Altura (m)	110,6 ± 7,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,0 ± 1,5
Eutrofia (%)	87,4% (216 de 247)
Baixo Peso (%)	2,8% (7 de 247)
Sobrepeso (%)	4,5% (11 de 247)
Obesidade (%)	5,3% (13 de 247)
Ingestão do Composto (ml)	1418,2 ± 252,9
Ingestão do Composto (%)	83,4 ± 15,9
Anemia (%) para Hb1	23,9% (59 de 247)
Anemia (%) para Hb2	17,4% (39 de 224)

Fonte: Elaborada pelo autor, 2020

**Tabela 5** – Características da População Anêmica do Estudo.

Característica (medida)	Média ou Porcentagem / DP ou Tamanho Amostral
Idade (anos)	4,1 ± 0,805
Peso (kg)	18,1 ± 3,3
Altura (m)	109,7 ± 7,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	14,9 ± 1,5
Eutrofia (%)	89,8% (53 de 59)
Baixo Peso (%)	5,1% (3 de 59)
Obesidade (%)	5,1% (3 de 59)
Ingestão do Composto (ml)	1418,9 ± 245,8
Ingestão do Composto (%)	83,4 ± 14,5

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

### 5.3 Análise da hemoglobina

No início do estudo, 247 crianças coletaram a hemoglobina, destas 59 estavam com diagnóstico de anemia (hemoglobina menor que 11,5 g/dL) o que corresponde a 23,9% da amostra, sendo essa porcentagem configurada como um problema de saúde pública moderado. Esta prevalência é semelhante a média apresentada pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020) e inferior a apresentada por outros estudos no mesmo estado (PINHEIRO et al., 2008) e em outros estados brasileiros (DE OLIVEIRA et al., 2002).

No final da intervenção, dos participantes que ingeriram a bebida apenas 224 compareceram, nos dias da coleta da Hb2. A prevalência da anemia no momento final do estudo foi de 17,4%, 39 indivíduos anêmicos de 224 (Tabela 2).

A hemoglobina no momento inicial do estudo (Hb1), antes da intervenção, apresentou uma média de 12,29 (DP 1,05; IC 95% [12,15; 12,44]), já a hemoglobina final (Hb2), após a intervenção, apresentou média de 12,33 (DP 0,91; IC [12,20; 12,45]), sem diferença estatisticamente significativa entre as mesmas (Tabela 4). Já na amostra populacional de estudantes anêmicos, a média da Hb1 foi de 10,93 (DP 0,42; IC [10,08; 11,04]) e a Hb2 foi de 12,02 (DO 0,93; IC [11,76; 12,28]), com diferença estatisticamente significativa entre as mesmas (Tabela 5).

Dados similares foram apresentados pelo estudo de 2016, desta mesma equipe, no qual foi demonstrado que não havia um aumento estatisticamente

significativo entre as hemoglobinas do momento inicial e após a suplementação com mesmo composto (apenas com frequência e duração diferentes, 24 doses de 200ml, duas vezes por semana, em 12 semanas). Porém, ao analisar as médias dos estudantes com anemia ou com deficiência dos estoques de ferro detectado por ferritina e saturação de transferrina, houve aumento significativo da hemoglobina, ferritina e saturação de transferrina após a suplementação (DE AZEVEDO, 2018).

O Fumarato ferroso – BA FM17 utilizado no composto lácteo foi projetado pela empresa para liberação no duodeno e jejuno, principal janela de absorção de ferro no organismo humano. A seleção de micropartículas com granulometria padronizada permite uma liberação modulada na oferta de fumarato ferroso para a transferrina, proteína que transporta o ferro, a qual, uma vez no plasma, fixa-se na medula óssea vermelha onde atuará como elemento constituinte fundamental dos precursores eritróides, visando maturar-se em hemácias jovens.

O componente hemoglobina utilizado no transporte de oxigênio para a respiração das células une-se, através do radical heme, ao ferro proveniente da molécula de fumarato ferroso. Outra característica do Fumarato Ferroso – BA FM17 é a biodisponibilidade, a qual aumenta com esta técnica. Desta maneira, a dosagem pode ser diminuída na composição do produto final obtendo-se resultados excelentes de absorção pelo organismo humano. As substâncias microencapsuladas têm seu *shelf-life* original ampliado, facilitando as condições de armazenamento. (ROSSI; MORAES; CARITÁ, 2017).

Logo, percebe-se que, mesmo usando a substância por um período mais curto e a metade da dose de ferro diária, a tecnologia empregada no composto lácteo torna os resultados favoráveis e, ainda, oferece segurança ao consumo do composto por crianças, independente da realização de exames, visto que crianças com ausência de anemia não apresentam alterações estatisticamente significativas dos níveis de hemoglobina ou sobrecarga dos estoques de ferro.

Ao comparar os resultados, nota-se, ainda, que não há diferença na eficácia da suplementação mesmo com frequências e durações diferentes, podendo adequar estas características ao que tornar-se mais fácil e acessível para ampliar o uso desta estratégia.

**Tabela 6** – Valores da Hemoglobina antes e após a intervenção, na população total.

Características	Média / DP	Mínima	Máxima
Hb1 (mg/dL)	12,29 ± 1,05	9,7	14,8
Hb2 (mg/dL)	12,33 ± 0,91	10,2	14,6

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

**Tabela 7** – Valores da Hemoglobina antes e após a intervenção, na população anêmica.

Características	Média / DP	Mínima	Máxima
Hb1 (mg/dL)	10,93 ± 0,42	9,7	11,5
Hb2 (mg/dL)	12,02 ± 0,93	10,6	14,0

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

Ao analisar a distribuição das Hb1 e Hb2, notou-se que ambas possuem distribuição homogênea. Para avaliar se existe diferença estatisticamente significativa entre as médias das hemoglobinas 1 e 2 em relação ao sexo dos participantes, utilizou-se o Teste T de Student, que mostrou ausência de diferença estatisticamente significativa ( $\geq 0,05$ ) entre as médias da Hb1 dos sexos feminino e masculino, porém mostrou diferença estatisticamente significativa entre as médias da Hb2 entre os sexos (Tabela 6), sendo significativamente maior nos meninos do que nas meninas (Figura 7).

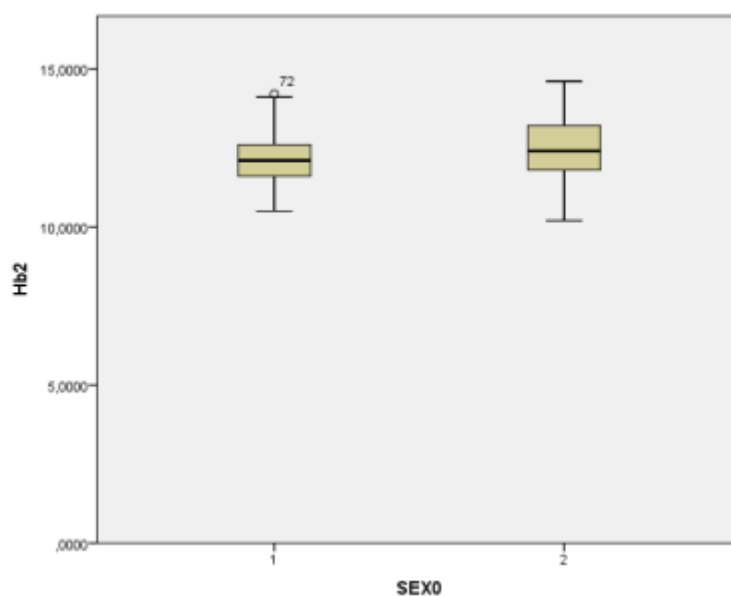
Percebe-se que a média da Hb2 foi maior nos meninos, que também apresentaram uma ingestão do composto maior que as meninas - indivíduos com uma maior ingestão possuem um resultado melhor. Observa-se que apesar de não haver diferença significativa entre as médias da Hb1 e Hb2, a variação Hb2 diminuiu em relação a Hb1, tornando a população mais homogênea (Tabela 4). Já na amostra populacional anêmica, a Hb2 foi significativamente maior que a Hb1, não houve diferença entre as variáveis das médias das Hb1 e Hb2 e os sexos.

**Tabela 8** – Análise das Hb1 e Hb2, entre os sexos feminino (1) e masculino(2).

Hb	Sexo	N	Média	DP	Mínima	Máxima
Hb1	1	107	12,26	1,02	9,7	14,7
	2	140	12,31	1,03	9,7	14,8
Hb2	1	106	12,16	0,82	10,5	14,2
	2	126	12,47	0,93	10,2	14,6

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

**Figura 7** – Distribuição da Hb2 nos sexos Feminino (1) e Masculino (2).



**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2020

Estudo realizado por Villada et al. (2015), em uma escola em Medellín, com crianças de dois a cinco anos saudáveis, todas com Hb >11 g/dL no momento inicial, analisou os participantes em dois grupos, sendo um grupo controle no qual era adicionado placebo contendo maltodextrina e um grupo caso no qual era adicionado múltiplos micronutrientes em pó contendo 12,5mg de ferro elementar na sopa da merenda escolar diariamente, durante nove semanas. Todas as crianças foram desparasitadas com Albendazol antes do início do estudo, após a suplementação não houve diferenças estatisticamente significativa entre as médias das Hb1 e Hb2 (VILLADA et al., 2015).

No estudo acima, percebe-se que o resultado em crianças saudáveis é similar ao deste estudo, provavelmente pela absorção autorregulada do ferro, como já explicado proteínas reguladoras de ferro controlam pós-transcricionalmente genes que codificam proteínas (DE-REGIL; JEFFERDS, 2017) que modulam a captação, reciclagem e armazenamento deste micronutriente e são reguladas pelo próprio ferro (GROTTO, 2008).

Porém, é perceptível como a dosagem utilizada de ferro entre os estudos é diferente, o que mostra a importância da nanotecnologia para possibilitar a diminuição da dose por meio do aumento da biodisponibilidade do ferro. No estudo de Villada et al. (2015) também foi registrado presença de dor abdominal e náuseas nos grupos

caso e controle como efeitos adversos. Já neste estudo, não foram relatados efeitos adversos ao uso do composto lácteo, provavelmente também uma vantagem proporcionada pela nanotecnologia.

Recente revisão da Cochrane mostrou que a fortificação de alimentos com pó de micronutrientes contendo ferro (MNP) reduzem a anemia e a deficiência de ferro em crianças de 24 meses a 12 anos em diferentes estados de anemia, principalmente em países de baixa renda. Alguns dos ensaios citados nesta revisão, relataram a adição do MNP, durante ou depois do cozimento, o que pode facilitar a incorporação dessa intervenção em ambientes institucionais, como escolas.

Relatam, ainda, a necessidade de treinamento dos profissionais envolvidos no preparo da refeição, porém refere como vantagem treinar profissionais mais qualificados da área de alimentação em oposição ao treinamento de pais ou voluntários da comunidade. Além disto, o uso de embalagens maiores, em comparação às individuais, pode reduzir o custo da embalagem, um benefício importante. Conclui que a integração da fortificação de alimentos no ponto de uso com MNP contendo ferro em outros programas ou setores pode melhorar a sustentabilidade ou viabilidade para amplificar o uso do programa (DE-REGIL LM, JEFFERDS MED, 2017).

A embalagem do composto lácteo por quilo que permite o preparo de 50 doses de 100mL, torna esta intervenção de fácil aplicação, além de permitir excelente custo-benefício por economizar embalagem (diferente dos sachês individuais) e facilitar a aprendizagem com pouco excesso de trabalho para as merendeiras que ao invés de adicionar um sachê em cada prato de merenda, consegue preparar 50 doses de uma vez. A facilidade do preparo do composto lácteo e da sua oferta, bem como a economia de embalagem e da dosagem de ferro por causa da nanotecnologia torna a intervenção uma excelente estratégia para controle de anemia e deficiência de ferro.

Esta intervenção foi realizada por meio de equipe interdisciplinar e com participação intersetorial, tornando-se de extrema importância por servir para demonstrar sua eficácia e segurança como estratégia de controle e prevenção de anemia por meio do uso de nanotecnologia, além de poder servir como projeto piloto para amplificação desta intervenção e influenciar na formação de novas diretrizes.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação por meio de composto lácteo, sabor chocolate, contendo nanopartículas de fumarato ferroso microencapsuladas e outras vitaminas e minerais, na escola, foi eficaz para aumentar significativamente os níveis séricos da hemoglobina em pré-escolares com anemia, sem causar alterações estatisticamente significativas nos níveis séricos de hemoglobina de crianças sem anemia, demonstrando sua segurança para ser utilizado como estratégia de prevenção e controle da anemia ferropriva nas escolas.

Além da eficácia, a estratégia demonstrou ter um bom custo-benefício e ser de fácil implementação nas escolas. Crianças podem ser muito beneficiadas com essa suplementação, pois as consequências da anemia ferropriva são sérias e duradouras, podendo prejudicar o desenvolvimento mental e psicomotor e aumentar a morbimortalidade infantil. O composto lácteo teve excelente aceitabilidade pelas crianças, bem como não apresentou efeitos colaterais relatados pelas crianças e seus responsáveis.

Dessa forma, os resultados obtidos no presente estudo evidenciaram que o uso da nanotecnologia apresentou efetividade como estratégia de prevenção e tratamento de anemia por deficiência de ferro em crianças. É necessária a realização de novos estudos para avaliar a implementação dessa estratégia ao longo prazo, além de gerar evidências dos benefícios dos outros micronutrientes além do ferro na saúde e estado nutricional das crianças.

## REFERÊNCIAS

- AMARANTE, M. K. et al. Anemia Ferropriva: uma visão atualizada. **Biosaúde, Londrina**, v. 17, n. 1, p. 34–45. 2015.
- ANTUNES DE MATTOS, B. et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Anemia por deficiência de ferro. **Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.**, p. 27–46. 2014.
- BALARAJAN, Y. et al. *Anaemia in low-income and middle-income countries*. **The Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2123–2135. 2011.
- BRASIL. ANVISA. Resolução - RDC nº 150, de 13 de abril de 2017. **Diário Oficial da União**, v. 73, p. 37. 2017.
- BRASIL. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher: PNDS 2006: Dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança**. [s.l: s.n.].
- BRASIL. Programa Nacional de Suplementação de Ferro - Manual de Condutas Gerais. **Ministério da Saúde**. 2013.
- CAMASCHELLA, C.; NAI, A.; SILVESTRI, L. *Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era*. **Haematologica**, v. 105, n. 2, p. 260–272, 2020.
- CHIL, R.; VOL, N. *Artículos originales*. v. 44. 2017.
- DE AZEVEDO, A.L.G. **Desarrollo físico y mental de los niños em edad escolar. Efecto de la suplementación de multinutrientes con ácidos grasos omega-3, vitamina A y hierro microencapsulado**. Tesis (Doctorado en Ciencias Biomédicas) - Departamento de Postgrado, Instituto Universitario Italiano de Rosario. Rosario, Argentina, p. 74-87. 2018.
- DE OLIVEIRA, R. S. et al. *Magnitude, geographic distribution and trends of anemia in preschoolers, Brazil*. **Revista de Saude Publica**, v. 36, n. 1, p. 26–32. 2002.
- DE-REGIL LM, JEFFERDS MED, P.-R. J. *Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age (Review)*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, p. Art. No.: CD009666. 2017.
- DEVELOPMENT, I.; BEARD, J. L. *Beard JL 2008 Why Iron Deficiency is Important in Infant Development*. n. 2, p. 2534–2536. 2008.
- FISBERG, M. et al. Consenso Sobre Anemia Ferropriva. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, n. 2, p. 1–13. 2018.
- GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5. 2008.
- IBGE. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com



data de referência em 1º de julho de 2020. n. 3. 2020.

IYER, S.; CHAND, DI. *Nanotechnology in Iron Deficiency Anemia: A review. ICRITO 2020 - IEEE 8th International Conference on Reliability, Infocom Technologies and Optimization (Trends and Future Directions)*, p. 569–572. 2020.

JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO, A. A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 27, n. 1, p. 90–98. 2009.

KASSEBAUM, N. J. et al. *Plenary Paper Red Cells, Iron and Erythropoiesis: A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood Journal*, v. 123, n. 5, p. 615–625. 2014.

KASSEBAUM, N. J. et al. *The Global Burden of Anemia. Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 30, n. 2, p. 247–308. 2016.

KVALSVIG, J. D. et al. *Effect of iron, iodine and carotene – fortified biscuits on the micronutrient status of primary school children: a randomized. n. 1, p. 497–503. 1999.*

LOZOFF, B. et al. *Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev*, v. 64, n. 5 Pt 2, p. S34-43; *discussion S72-91. 2006.*

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. Ministério da Saúde. Brasília - DF / 2015. 2015.

MOLINA, G. et al. *Food Applications of Nanotechnology*. [s.l: s.n.].

MONTEIRO, C. A. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Revista de Saude Publica*, v. 34, n. 6 SUPPL., p. 62–72. 2000.

PINHEIRO, F. G. M. B. et al. Avaliação da anemia em crianças da cidade de Campina Grande, Paraíba, Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, n. 6, p. 457–462. 2008.

PNUD. *Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro*. [s.l: s.n.].

POWERS, J. M.; MAHONEY, D. H. *Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate*, p. 1–13. 2013.

REBELLATO, A. P. et al. *Mineral bioaccessibility in French breads fortified with different forms iron and its effects on rheological and technological parameters. Journal of Cereal Science*, v. 74, p. 56–63. 2017.

ROSSI, R.; MOR..AES, A. P.; CARITÁ, E. *Especificação Técnica Fumarato Ferroso – Ba Fm17*. [s.l: s.n.].

SANDOVAL, C. *Approach to the child with anemia - UpToDate. Waltham, Ma: UpToDate*, n. algorithm 1, p. 1–40. 2019.

SHUKLA, A. et al. *Nanotechnology towards prevention of anaemia and osteoporosis: from concept to market*. **Biotechnology and Biotechnological Equipment**, v. 31, n. 5, p. 863–879. 2017.

SOHRABI, C. et al. *World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)*. **International Journal of Surgery**. Elsevier Ltd, , 1 abr. 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7105032/?report=abstract>. Acesso em: 9 ago. 2020.

TROESCH, B. et al. *A micronutrient powder with low doses of highly absorbable iron and zinc reduces iron and zinc deficiency and improves weight-for-age Z-scores in south African children*. **Journal of Nutrition**, v. 141, n. 2, p. 237–242. 2011.

VILLADA, O. et al. *Estado nutricional y en los valores hemáticos de preescolares sanos, Medellín, 2013 The effect of powdered micronutrients on the hematologic values*. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Global Prevalence of Anaemia in 2011*. **WHO Report**, p. 48. 2011a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. **Geneva, Switzerland: World Health Organization**, p. 1–6. 2011b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guideline: Use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by infants and young children aged 6–23 months and children aged 2–12 years**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guideline Daily Iron*. **Daily Iron Supplimentation in infants and children**, p. 44. 2016b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Nutritional Anaemias : Tools for Effective Prevention**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevalence of anaemia in children under 5 years (%)**. Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-))>. Acesso em: 19 ago. 2020.

## ANEXOS A - Termo de consentimento informado para menores de idade

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA MENORES DE IDADE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezados PAIS ou RESPONSÁVEIS pelo Sujeito de Pesquisa,

Gostaríamos de convidá-lo a participar do projeto de pesquisa **Efeito da Suplementação de Micronutrientes e Ácidos Graxos Ômega-3 Microencapsulados em Crianças Escolares**. Esta pesquisa se propõe a avaliar os possíveis efeitos benéficos da suplementação de nutrientes para escolares de 03 a 07 anos de idade e está sendo desenvolvida pelos pesquisadores Alexander Luis Gomes de Azevedo, médico nutrólogo, presidente do Instituto AnnaAslam - SP e doutorando em Ciências Biomédicas pelo Instituto Universitário Italiano de Rosário (IUNIR), na Argentina, e Profa. Dra. Ana Luiza Mattos Braga da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Os objetivos do estudo são determinar as vantagens da suplementação bissemanal ou diária de um composto lácteo em pó com 29 micronutrientes, sendo ferro, vitamina A e fontes de óleo ômega-3 microencapsulados, na melhora da saúde de crianças em idade escolar. Mais especificamente, pretende-se identificar se existem diferenças dos níveis de exames clínicos e nutricionais das crianças antes e após 3 meses que tomaram o composto lácteo enriquecido; caracterizar o grau de (in)segurança alimentar e nutricional; e avaliar a aceitação do produto pelas crianças por meio de técnicas de análise sensorial.

A finalidade deste trabalho é contribuir para uma melhora na qualidade da merenda escolar oferecida aos alunos de escolas públicas. Os benefícios às crianças em idade escolar são a suplementação delas com um composto lácteo em pó enriquecido com 29 micronutrientes, além de possibilitar que as crianças opinem a respeito do alimento que recebem na escola. Espera-se que estas crianças apresentem melhoras nos exames laboratoriais e no desenvolvimento físico. As crianças melhor alimentadas e nutridas serão menos vulneráveis a doenças e poderão melhorar seu comportamento e suas notas escolares.

Solicitamos a sua colaboração para permitir e incentivar que a criança sob sua responsabilidade faça a ingestão deste composto lácteo durante a merenda escolar, participe de cursos de Educação Alimentar e Nutricional, realize exames antropométricos (peso e altura) com bioimpedância. Ainda serão realizados questionários com o responsável sobre os aspectos clínicos e de (in)segurança alimentar e a coleta de amostras de sangue da criança no início da administração do composto lácteo e após 03 meses. Ainda serão realizados exames de fezes durante o estudo para avaliar a presença de parasitoses, sendo efetuados tratamentos contra parasitoses.

Solicitamos também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e de alimentos e publicar em revista científica, livro,

software e em comunicações orais e por pôster. Por ocasião da publicação dos resultados, o nome de seu filho (a) será mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos, previsíveis, para a sua saúde, tendo em vista que as crianças irão consumir um alimento, que será um composto lácteo. As crianças receberão, na escola, um copo com composto lácteo em pó dissolvido em 200 ml de água tratada e filtrada, duas vezes por semana durante 03 meses e/ou um copo com composto lácteo em pó dissolvido em 100 ml de água tratada e filtrada, diariamente durante 01 mês, em anos letivos distintos. Os riscos a saúde deste estudo seriam relacionados a alergias ou intolerâncias alimentares. Para evitar estes riscos, as crianças com alergia ao leite ou a alguma substância contida neste alimento não serão incluídas neste estudo.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição.

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Nome do aluno:

Nome do Responsável Legal:

---

Assinatura do Participante da Pesquisa  
ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)



Espaço para impressão  
dactiloscópica

---

Assinatura da Testemunha

Contato do Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para:

Profa. Ana Luiza Mattos Braga

Endereço (Setor de Trabalho): Universidade Federal da Paraíba / Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional / Departamento de Tecnologia de Alimentos

Avenida dos escoteiros, S/nº, Mangabeira VIII, João Pessoa – PB, CEP 58055-000

Tel: 83 32167947 / Email: [anabraga.ufpb@gmail.com](mailto:anabraga.ufpb@gmail.com)

Ou

Alexander Luiz Gomes de Azevedo

Endereço: Avenida mar báltico, 328, casa 1, Intermares, Cabedelo – PB, CEP 58102-031

Tel: 83 99099099 / Email: [dralexgomes@gmail.com](mailto:dralexgomes@gmail.com)

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB

☎ (83) 3216-7791 - E-mail: [eticaccsufpb@hotmail.com](mailto:eticaccsufpb@hotmail.com)

Atenciosamente,

---

Ana Luiza Matos Braga  
(Pesquisador Responsável)

---

Alexander Luiz Gomes de Azevedo  
(Pesquisador Participante)

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.

## ANEXO B - Parecer consubstanciado do cep

UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA - CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Suplementação de Micronutrientes e Ácidos Graxos Ômega-3 Microencapsulados em Crianças Escolares

**Pesquisador:** Ana Luiza Mattos Braga

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 35501514.0.0000.5188

**Instituição Proponente:** Departamento de Engenharia de Alimentos

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
Departamento de Engenharia de Alimentos

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.467.923

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa Efeito da Suplementação de Micronutrientes e Ácidos Graxos Ômega-3 Microencapsulados em Crianças Escolares. Esta pesquisa se propõe a avaliar os possíveis efeitos benéficos da suplementação de nutrientes para escolares de 04 a 07 anos de idade e está sendo desenvolvida pelos pesquisadores Alexander Luis Gomes de Azevedo e Profa. Dra. Ana Luiza Mattos Braga da UFPB. Aprovado em 3/12/2014 e agora a Profa. Dra. Ana Luiza Mattos Braga solicita mudança da escola

#### Objetivo da Pesquisa:

Determinar as vantagens da suplementação bissemanal de uma bebida láctea em pó com 29 micronutrientes, sendo ferro, vitamina A e fontes de óleo ômega-3 microencapsulados, na melhora dos níveis de exames laboratoriais e na saúde de crianças em idade escolar. Mais especificamente, pretende-se identificar se existem diferenças dos níveis de hemoglobina e do retinol no sangue de crianças que tomaram ou não a bebida láctea enriquecida; caracterizar o grau de (in)segurança alimentar e nutricional; e avaliar a aceitação do produto pelas crianças por meio de técnicas de análise sensorial.

**Endereço:** UNIVERSITARIO SN

**Bairro:** CASTELO BRANCO

**CEP:** 58.051-900

**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7791

**Fax:** (83)3216-7791

**E-mail:** eticaccs@ccs.ufpb.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA - CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE



Continuação do Parecer: 1.487.923

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Se seguidos os critérios de inclusão e exclusão, não há riscos para as crianças que seja de prévio conhecimento dos pesquisadores e descrito na

literatura. O produto a ser oferecido às crianças já é comercializado no Brasil.

Benefícios: Correção de deficiências nutricionais em crianças entre 04-07 anos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O Projeto está escrito com clareza e contém as informações essenciais para a realização do estudo. As etapas estão bem descritas e incluem a apresentação, resumo, introdução, metodologia, objetivos, riscos/benefícios, cronograma, orçamento, bibliografia e outros dados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto em tela se encontra bem instruído de acordo com as normas que regem as pesquisas envolvendo seres humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

**Recomendações:**

Recomendação aprovada mantendo a metodologia proposta.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_662907 E1.pdf	15/02/2016 17:34:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Escolares_Juripiranga.pdf	15/02/2016 17:30:07	Ana Luiza Mattos Braga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Educacao_Juripiranga.pdf	15/02/2016 17:27:21	Ana Luiza Mattos Braga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Sec_Saude_Juripiranga.pdf	15/02/2016 17:26:56	Ana Luiza Mattos Braga	Aceito

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: eticaccs@ccs.ufpb.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA - CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**



Continuação do Parecer: 1.487.929

Outros	JUSTIFICATIVA_EMENDA_Projeto_Bebida lactea escolares Juripiranga.pdf	15/02/2016 17:24:16	Ana Luiza Mattos Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_Juripiranga_Bebida_lactea.pdf	15/02/2016 17:20:18	Ana Luiza Mattos Braga	Aceito
Folha de Rosto	1Folha de rosto projeto Omega 3_Braga 2014 carimbada.pdf	04/12/2014 00:33:44		Aceito
Outros	Resposta pendências destacadas pelo Comitê de Ética para o projeto.pdf	04/12/2014 00:27:05		Aceito
Outros	Endereço responsável da pesquisa suplementacao escolares.pdf	03/12/2014 21:47:06		Aceito
Outros	certidao aprovacao projeto suplementacao na UFPB.PDF	03/12/2014 21:14:47		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JOAO PESSOA, 29 de Março de 2016

---

**Assinado por:  
Eliane Marques Duarte de Sousa  
(Coordenador)**

Endereço: UNIVERSITARIO SN  
 Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.051-900  
 UF: PB Município: JOAO PESSOA  
 Telefone: (83)3216-7791 Fax: (83)3216-7791 E-mail: eticaccs@ccs.ufpb.br