

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**Marcadores Bioquímicos do Estado Nutricional de Ferro,
Vitamina A e Zinco: Interação e Influência dos Processos
Infecciosos Subclínicos**

Márcia Cristina Sales

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza

CAMPINA GRANDE

2012

**Marcadores Bioquímicos do Estado Nutricional de Ferro,
Vitamina A e Zinco: Interação e Influência dos Processos
Infecciosos Subclínicos**

Márcia Cristina Sales

**Dissertação apresentada à Universidade
Estadual da Paraíba – UEPB, em
cumprimento dos requisitos necessários
para a obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública, Área de Concentração
Saúde Pública.**

Orientador: Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza

CAMPINA GRANDE

2012

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua 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 da dissertação

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S163m Sales, Márcia Cristina.

Marcadores bioquímicos do estado nutricional de Ferro, Vitamina A e Zinco [manuscrito] : interação e influência dos processos infecciosos subclínicos / Márcia Cristina Sales. – 2012.

115 f. : il.

Digitado

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2012.

“Orientação: Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza, Departamento de Enfermagem”.

1. Nutrição infantil. 2. Anemia. 3. Saúde Pública. I. Título.

21. ed. CDD 612.3

FOLHA DE APROVAÇÃO

Márcia Cristina Sales

**Marcadores Bioquímicos do Estado Nutricional de Ferro, Vitamina A e
Zinco: Interação e Influência dos Processos Infeciosos Subclínicos**

Orientador: Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza

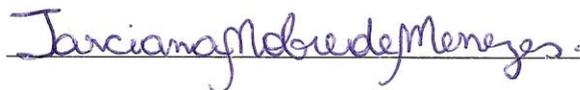
Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Aprovada em: 24/08/2012

Banca Examinadora



Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza
Universidade Estadual da Paraíba



Profa. Dra. Tarciana Nobre de Menezes
Universidade Estadual da Paraíba



Prof. Dr. René Duarte Martins
Universidade Federal de Pernambuco

Dedicatória

Este trabalho é dedicado a todas as crianças que tive o prazer de conhecer e conviver durante o desenvolvimento desta pesquisa...

Para sempre permanecerá na minha memória o seu olhar...

Um olhar a princípio sério e compenetrado daqueles que buscam incorporar ao seu mundo um alguém até então desconhecido...

Para sempre permanecerá na minha memória o seu sorriso...

Um sorriso cativante e sincero daqueles que em poucos instantes transformam um desconhecido em um amigo, merecedor do mais fraternal abraço e do mais puro carinho.

Para sempre permanecerá na minha memória a esperança...

A esperança de que cada uma delas conquistou o seu espaço no mundo, enfrentando com coragem todos os obstáculos, sem nunca perder a esperança de que na vida todos os sonhos podem se tornar realidade... Basta pedir a uma estrela.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por mais um sonho realizado... Este trabalho não poderia ter sido construído tão somente por mim. Por isso, colocastes em minha vida várias pessoas que de diferentes maneiras contribuíram para a execução deste projeto. Muitos colaboram com ideias, sugestões, críticas e opiniões. Outros contribuíram com palavras de apoio, carinho e afeto. Assim, agradeço a Deus por todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos meus pais, João e Dora, pela dedicação e incentivo a minha formação profissional. Sabiamente, ambos me ensinaram que “a Educação é uma das maiores riquezas que um pai pode deixar para um filho”.

À minha irmã, Magna, e aos meus sobrinhos, Mateus e Marcos, pelo incentivo e pela convivência diária, me ensinando a cada dia um pouco mais sobre a vida e a arte do viver.

À minha irmã, Magaly, pelo apoio incondicional que foi oferecido em TODOS os momentos da minha vida. Este trabalho é fruto da sua amizade e do seu companheirismo. Orgulho-me de compartilhar a minha vida com a sua. A você, o meu eterno agradecimento e o meu eterno amor.

Aos meus amigos de longas datas que, sem citar nomes, agradeço pelas palavras de apoio e incentivo, e pelos momentos alegria que compartilhamos.

Aos meus colegas de mestrado, pelo convívio e pela amizade construída ao longo desses dois anos.

Ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, pela valiosa contribuição à minha formação acadêmica.

Aos profissionais e alunos que participaram desta pesquisa, pelo espírito de solidariedade, companheirismo e união presente em todos os dias de trabalho de campo e sem o qual seria inviável a realização de qualquer atividade em equipe.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa, e à Universidade Estadual da Paraíba, pelo financiamento desta pesquisa.

À Secretaria de Educação do Governo do Estado da Paraíba e aos funcionários das creches do Governo do Estado da Paraíba, pelo apoio e pela receptividade com que acolheram este trabalho.

Aos pais e responsáveis pelas crianças participantes deste estudo, pelo compromisso e pela confiança que nos foram depositados.

Às crianças, pela alegria e pelos gestos de carinho transmitidos, os quais tornaram o dia-a-dia de trabalho algo extremamente prazeroso.

Aos membros da banca examinadora, Profa. Dra. Tarciana Nobre de Menezes e Prof. Dr. René Duarte Martins, pelo esmero na avaliação deste trabalho, pelas valiosas sugestões e pelos ensinamentos que me foram transmitidos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Dixis Figueroa Pedraza, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado... Pelas orientações, pelas sugestões, pelo compromisso com a minha formação acadêmica, por TUDO que aprendi ao longo desses anos. Agradeço pela confiança em mim depositada, pelo constante incentivo, e, sobretudo, pela amizade.

A todos, o meu muito OBRIGADA!

“Andaço de sarampão, se disse, mas complicado; eles nunca saravam. Quando, então, sararam. Mas os olhos deles vermelhavam altos, numa inflama de sapiranga à rebelde; e susseguinte – o que não sei se foram todos duma vez, ou um logo e logo outro – eles restaram cegos. Cegos sem remissão dum favinho de luz dessa nossa. O senhor imagine; uma escadinha – três meninos e uma menina – todos cegados. Sem remediável.”

João Guimarães Rosa – Grande Sertão Veredas. 1. ed., Rio de Janeiro: Nova Fronteira, p. 12, 2006.

RESUMO

As crianças apresentam-se vulneráveis à ocorrência de carências nutricionais, tais como as deficiências de ferro, vitamina A e zinco, carências estas que se manifestam frequentemente coexistindo e que sofrem influência de processos infecciosos subclínicos. **Objetivos:** Analisar o estado nutricional de ferro, vitamina A e zinco em crianças pré-escolares, considerando a interação e influência dos processos infecciosos subclínicos. **Metodologia:** Verificou-se o risco de ocorrência simultânea de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco na presença de uma dessas deficiências. Realizou-se uma análise comparativa das concentrações médias dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes na população total, no grupo sem infecção subclínica e na população com as concentrações corrigidas. Utilizou-se a análise da Curva ROC para identificar o melhor ponto de corte para o diagnóstico da deficiência de zinco no soro e no cabelo. **Resultados:** O risco de coexistência de anemia, hipovitaminose A e deficiência de zinco foi maior na presença de algumas dessas deficiências do que na sua ausência. As crianças com infecção subclínica apresentaram valores médios de retinol e zinco séricos significativamente menores do que aquelas sem infecção, não sendo o mesmo observado em relação à concentração média de hemoglobina. Os pontos de corte apontados para o diagnóstico da deficiência de zinco no soro e no cabelo foram de 75,5 µg/dL e 292,52 ppm, respectivamente. **Conclusões:** Destaca-se a importância da análise do estado nutricional micronutrientes na população, considerando a interação e a influência dos processos infecciosos subclínicos, para uma melhor compreensão do quadro epidemiológico de carências nutricionais.

Palavras-chave: Ferro. Vitamina A. Zinco. Infecção. Diagnóstico. Criança.

ABSTRACT

Children are vulnerable to occurrence of nutritional deficiencies such as iron, vitamin A and zinc deficiencies that often coexist and are influenced by subclinical infectious processes.

Objectives: To assess the nutritional status of iron, vitamin A and zinc in preschool children, considering the interaction and influence of subclinical infectious processes. **Methods:** It

was observed the risk of simultaneous occurrence of anemia, vitamin A deficiency and zinc deficiency in the presence of some of these deficiencies. It carried out a comparative analysis

of the mean concentrations of micronutrient status indicators in the total population, the group without subclinical infection and the population with corrected concentrations. It was

used the ROC curve analysis to identify the best cutoff point for the diagnosis of zinc deficiency in serum and hair. **Results:** The risk of coexistence of anemia, vitamin A

deficiency and zinc deficiency was higher in the presence of some of these deficiencies than in its absence. Children with subclinical infection had mean serum retinol and zinc

significantly lower than those without infection, it is not observed with the mean concentration of hemoglobin. The cutoff points for the diagnosis of zinc deficiency in serum

and in hair was 75.5 mg/dL and 292.52 ppm, respectively. **Conclusions:** It is highlighting the importance of analyzing the micronutrient status in the population, considering the

interaction and influence of subclinical infectious processes, towards a better understanding of the epidemiological picture of nutritional deficiencies.

Keywords: Iron. Vitamin A. Zinc. Infection. Diagnosis. Child.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	37
3 MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1 Desenho do estudo	38
3.2 População e amostra	38
3.3 Coleta de dados e classificação do estado nutricional	39
3.4 Análise da influência da infecção subclínica nas prevalências de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco	42
3.5 Digitação dos dados	42
3.6 Análise da correlação entre os indicadores bioquímicos	43
3.7 Aspectos éticos	44
4 RESULTADOS	45
ARTIGO 1. Anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco: avaliação nutricional de pré-escolares	45
ARTIGO 2. Influência de processos infecciosos subclínicos sobre marcadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes	64
ARTIGO 3. Desempenho de indicadores no diagnóstico da deficiência de zinco	80
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
6 REFERÊNCIAS	102
APÊNDICES	112
ANEXO	115

LISTA DE TABELAS E FIGURA

Artigo 1. Anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco: avaliação nutricional de pré-escolares

Tabela 1. Indicadores do estado nutricional de vitamina A, ferro e zinco em crianças pré-escolares segundo sexo, idade e suplementação com vitamina A. Paraíba, 2009. 62

Tabela 2. Ocorrência simultânea de deficiências de micronutrientes em crianças pré-escolares: Prevalências e Odds Ratio do desfecho na presença de deficiência de um micronutriente. Paraíba, 2009. 63

Artigo 2. Influência de processos infecciosos subclínicos sobre marcadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes

Tabela 1. Concentrações médias dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes estratificadas pela infecção subclínica. Paraíba, 2009. 78

Tabela 2. Concentrações médias dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes em crianças pré-escolares e prevalências das deficiências nutricionais na população total, na população sem infecção e após aplicação do fator de correção. Paraíba, 2009. 79

Artigo 3. Desempenho de indicadores no diagnóstico da deficiência de zinco

Tabela 1. Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC de indicadores do estado nutricional de zinco em crianças pré-escolares. Paraíba, 2009. 100

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
AUC	<i>Area under Curve</i> ou Área sob a Curva
BFU-E	<i>Burst-Forming Unit-Erythroid</i> ou Unidades Formadoras de Crescimento Rápido-Eritróide
CFU-E	<i>Colony-Forming Unit-Erythroid</i> ou Unidades Formadoras de Colônia-Eritróide
CFU-GEMM	<i>Colony-Forming Unit Granulocyte Erythrocyte Monocyte Macrophage</i> ou Células Precursoras Restritas à Linhagem Mielóide
CRBP	<i>Cellular Retinol Bindind Proteins</i> ou Proteínas Celulares Ligadoras de Retinol
CRIP	Proteína Intestinal Rica em Cisteína
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> ou Curva de Característica de Operação do Receptor
DMT-1	Proteína Transportadora de Metal Divalente 1
DP	Desvio Padrão
DVA	Deficiência de Vitamina A
EUA	Estados Unidos da América
HCP1	Proteína Transportadora do Heme-1
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IC	Intervalo de Confiança
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C-Reativa
PFA	Proteína de Fase Aguda

PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança
RBP	<i>Retinol Binding Protein</i> ou Proteína de Ligação do Retinol
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> ou Pacote Estatístico para as Ciências Sociais
TNF	Fator de Necrose Tumoral
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> ou Ácido Ribonucleico
RDR	Teste da Dose Resposta Relativa
UK	<i>United Kingdom</i>
WHO	World Health Organization

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho foi estruturado conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, da seguinte forma:

Parte I

Introdução

Objetivos

Material e Métodos

Parte II

Resultados

Artigo 1. Anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco: avaliação nutricional de pré-escolares, o qual foi elaborado de acordo com as normas de publicação da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

Artigo 2. Marcadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes: influência de processos infecciosos subclínicos, o qual foi elaborado de acordo com as normas de publicação da Revista de Nutrição.

Artigo 3. Desempenho de indicadores no diagnóstico da deficiência de zinco, o qual foi elaborado de acordo com as normas de publicação da Revista Brasileira de Epidemiologia.

Parte III

Considerações Finais

Referências

Anexo

1 INTRODUÇÃO

As carências de micronutrientes constituem um problema de saúde pública em todo o mundo, afetando aproximadamente dois bilhões de pessoas, principalmente nos países em desenvolvimento, onde atingem percentuais elevados de grupos populacionais biologicamente vulneráveis, tais como as crianças ⁽¹⁾. Dentre as carências nutricionais de micronutrientes, destacam-se as deficiências de ferro, vitamina A e zinco pela sua magnitude em nível global e pelos agravos que ocasionam à saúde da população ⁽²⁾. Na infância, tais deficiências acarretam prejuízos ao crescimento físico, ao desenvolvimento cognitivo e comportamental, além de gerar um quadro de imunodeficiência que contribui para o aumento da morbi-mortalidade infantil ⁽²⁻⁶⁾.

No Brasil, o Ministério da Saúde tem adotado, ao longo dos anos, programas de combate às carências nutricionais, a fim de reduzir seus índices e as suas consequências negativas na saúde da população ⁽⁷⁻⁹⁾. Em 1994, no estado de São Paulo, foi implantado o Programa de Leite Vivaleite, fornecendo leite fortificado com ferro a famílias com crianças até seis anos de idade e renda inferior a dois salários mínimos. Anos depois, em 2004, houve a fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e, em 2005, surgiu o programa de suplementação de ferro de lactentes. Posteriormente, foi elaborado o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, em 2009, o qual está em vigor até os dias atuais. Tal programa visa à suplementação com ferro de crianças de seis a 18 meses, gestantes e mulheres no pós-parto em todos os estados brasileiros ⁽⁷⁾.

No tocante à deficiência de vitamina A (DVA), as ações de controle tiveram início em 1983, quando foi adotada a estratégia de suplementação com megadoses de vitamina A, para crianças pré-escolares, em áreas de alto risco de DVA. Durante uma década, a distribuição das cápsulas de vitamina A ocorreu de forma descontínua, sendo as intervenções mais constantes nos estados da Paraíba e Pernambuco. Na tentativa de ampliar a cobertura, o Ministério da Saúde normatizou o programa de suplementação e criou, em 1994, o Programa Nacional de Controle das Deficiências de Vitamina A ⁽⁸⁾. Desde 2005, vigora o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A (“Vitamina A Mais”), o qual atende a crianças de seis a 59 meses de idade e mulheres no pós - parto imediato, do Nordeste e do Vale do Jequitinhonha/MG, regiões consideradas como "bolsões endêmicos" da DVA ^(8,9).

O “Vitamina A Mais”, assim como o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, preconizam as ações de orientação nutricional junto à população, os estudos epidemiológicos

e a suplementação com vitamina A e ferro como alternativa para a redução da DVA e da anemia no país ⁽¹⁰⁾. Contudo, de acordo com dados de âmbito nacional disponíveis, apesar dos esforços despendidos pelo governo brasileiro, a DVA e a anemia continuam sendo um problema de saúde pública no Brasil ⁽¹¹⁾.

Em relação à deficiência de zinco, o Brasil não dispõe de estratégias específicas de combate a esta carência nutricional. Ainda não se conhece a real magnitude dessa deficiência no país, embora estudos mostrem prevalências de deficiência de zinco com características de um problema de saúde pública ^(6, 12).

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS DEFICIÊNCIAS DE MICRONUTRIENTES

Epidemiologia da anemia

A deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais prevalente em escala mundial. Além de afetar um grande número de crianças e mulheres em países não-industrializados, é a única deficiência de nutriente significativamente prevalente em praticamente todas as nações industrializadas ⁽¹³⁾. Estimativas globais apontam que a anemia atinge 1.620.000 indivíduos, sendo as maiores prevalências observadas em crianças menores de cinco anos (47,4%) ⁽¹⁴⁾.

De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança ⁽¹¹⁾, a anemia acomete 20,9% dos pré-escolares brasileiros. A população infantil do Nordeste brasileiro apresenta-se como a mais vulnerável a esta carência nutricional, com prevalência de 25,5%. Na Paraíba, um estudo realizado por Oliveira et al. ⁽¹⁵⁾ com 1.287 crianças na faixa etária dos seis aos 59 meses mostra uma prevalência de 36,4%, caracterizando a anemia no estado como um problema de saúde pública moderado, de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde ⁽¹⁴⁾.

Epidemiologia da deficiência de vitamina A

Segundo a Organização Mundial da Saúde ⁽¹⁶⁾, a DVA atinge 190 milhões de pré-escolares em todo o mundo. O Brasil é apontado como uma região de risco para a ocorrência de DVA subclínica ⁽¹⁷⁾. Estima-se que 17,4% das crianças brasileiras menores de cinco anos apresentam níveis inadequados desse micronutriente, sendo as maiores prevalências de DVA observadas nas regiões Sudeste (21,6%) e Nordeste (19,0%) do país ⁽¹¹⁾. Na Paraíba, destaca-se o estudo realizado por Diniz ⁽¹⁸⁾, onde 16,0% dos pré-escolares avaliados apresentaram DVA.

Epidemiologia da deficiência de zinco

Estima-se que a deficiência de zinco acometa cerca de um terço da população mundial ⁽¹⁹⁾, podendo ser considerada potencialmente como um problema de saúde pública em diversos países em desenvolvimento ⁽²⁰⁾. Contudo, os estudos de prevalência de deficiência de zinco, no Brasil e no mundo, ainda são escassos. Tal fato está provavelmente relacionado às dificuldades técnicas para obtenção de um marcador biológico confiável para avaliar o estado nutricional relativo ao zinco ⁽⁶⁾.

No Brasil, estudos realizados a partir de diferentes indicadores bioquímicos e dietéticos apontam baixos níveis de zinco na população infantil ⁽²¹⁻²³⁾. Na Paraíba, Silva-Santana et al. ⁽²⁰⁾, em pesquisa realizada com 377 crianças na faixa etária de dois aos cinco anos de idade, observaram prevalências de concentrações inadequadas de zinco no cabelo e de baixa atividade enzimática da fosfatase alcalina de 61,9% e 40,1%, respectivamente.

1.2. ETIOLOGIA DAS DEFICIÊNCIAS DE MICRONUTRIENTES

As causas das deficiências de micronutrientes na infância são diversas, abrangendo aspectos de caráter biológico, dietéticos e socioeconômicos ^(24, 25).

A deficiência de ferro e a anemia podem ser causadas por baixas reservas de ferro ao nascimento devido a partos prematuros, gravidez múltipla e a ingestão inadequada de

alimentos fonte de ferro durante a gestação ⁽³⁾. O aumento da necessidade de ferro pelo organismo decorrente do acelerado crescimento infantil, associado a uma baixa ingestão dietética deste micronutriente e/ou à ingestão de ferro de baixa biodisponibilidade, constitui um importante fator associado à carência de ferro na infância ^(3, 24).

A anemia na infância pode ter ainda como fator etiológico as perdas sanguíneas, ocasionadas principalmente pela presença de parasitos intestinais hematófagos, assim como a interação do ferro com outros micronutrientes da dieta. A elevada ingestão dietética de ácido fítico, ácido oxálico, tanino, cálcio e zinco prejudicam a absorção de ferro pelo organismo, contribuindo para um quadro de deficiência nutricional ^(3, 26).

A ocorrência de DVA na infância pode estar associada à baixa ingestão dietética de alimentos-fonte de vitamina A ⁽²⁵⁾, à ingestão inadequada de alimentos fonte de lipídios, ao desmame precoce ⁽¹⁰⁾ e aos processos infecciosos frequentes que prejudicam a ingestão alimentar, diminuem a absorção e aumentam a utilização biológica e excreção urinária anômala de retinol sérico ⁽²⁷⁾. A presença de doenças hepáticas também exerce papel importante, pois prejudica o transporte da vitamina A ⁽⁴⁾.

A deficiência de zinco, por sua vez, ocorre pelo consumo inadequado ou baixa biodisponibilidade deste nutriente e/ou pelo aumento de suas necessidades. As principais fontes de zinco são os produtos de origem animal como ostras, fígado, carne de boi, carnes escuras de aves, caranguejo e ovos. Isso faz da alimentação vegetariana um fator importante que contribui com a deficiência de zinco. A baixa biodisponibilidade de zinco está associada a uma dieta rica em cereais refinados e pão não fermentado, pois são alimentos com altos níveis de fibra e fitato, os quais quelam com o zinco no intestino e evitam sua absorção. Períodos de crescimento rápido, como o terceiro trimestre de gravidez, a infância e a adolescência, são particularmente mais vulneráveis à carência de zinco ^(19, 28, 29).

As carências nutricionais, incluindo as deficiências de ferro, vitamina A e zinco, estão também veiculadas a fatores socioeconômicos ^(25, 30, 31). Os baixos níveis de escolaridade, os baixos salários, as precárias condições de moradia e a ausência de uma dieta balanceada, capaz de suprir as necessidades orgânicas de micronutrientes, criam um ambiente favorável à aquisição de infecções e/ou infestações e ao surgimento de carências nutricionais ^(19, 25, 31). Ressalta-se que a presença de infecções, mesmo na sua forma subclínica, pode ocasionar um quadro de deficiência destes micronutrientes ⁽³²⁾.

Além disso, as interações metabólicas entre o ferro, a vitamina A e o zinco podem promover um sinergismo de carências nutricionais. Desta forma, a deficiência de zinco pode

contribuir para o desenvolvimento da DVA ⁽³³⁾ que, por sua vez, pode ser considerada causa e/ou consequência da carência de ferro ⁽³⁴⁾.

1.3. IMPACTO SOCIAL DAS DEFICIÊNCIAS DE MICRONUTRIENTES

A carência de ferro e a anemia ferropriva podem acarretar cansaço e fraqueza, devido à má utilização de energia pelos músculos ⁽³¹⁾, além de distúrbios cognitivos e comportamentais ^(30, 31). A DVA está relacionada ao desenvolvimento de xerofthalmia e cegueira noturna ⁽⁴⁾, sendo a causa mais frequente de cegueira prevenível em crianças ⁽¹⁰⁾. A deficiência de zinco está associada a uma maior ocorrência de acrodermatite enteropática, alopecia, anorexia, hipogeusia, cicatrização lenta, intolerância à glicose pela diminuição de produção de insulina, hipogonadismo, fragilidade osmótica dos eritrócitos, diarreia e distúrbios cognitivos e comportamentais ^(5, 35).

As carências de ferro, vitamina A e zinco podem ainda ocasionar déficit no crescimento ^(5, 30, 31), além de distúrbios imunológicos que contribuem para o aumento da morbi-mortalidade infantil por doenças infecciosas e diarreia ^(3, 5, 31). Considera-se que as deficiências de ferro e vitamina A afetam o crescimento somente em condições de deficiência severa (hemoglobina < 9,5 g/dL, retinol sérico < 0,35 µmol/L), enquanto até mesmo a deficiência leve de zinco pode causar prejuízos no crescimento ⁽³⁶⁾.

1.4. INDICADORES BIOQUÍMICOS DO ESTADO NUTRICIONAL DE MICRONUTRIENTES

As áreas e populações nas quais as deficiências de micronutrientes existem como um problema de saúde pública podem ser identificadas com o auxílio de indicadores bioquímicos. Além disso, os resultados das análises bioquímicas permitem a inserção das carências nutricionais dentro de um contexto etiológico, na medida em que possibilitam estabelecer relações entre o estado nutricional de micronutrientes e os fatores associados às carências nutricionais ^(37, 38).

No entanto, a seleção adequada dos indicadores e a interpretação correta dos resultados das análises laboratoriais exigem um conhecimento prévio acerca do metabolismo dos micronutrientes; das interações metabólicas entre os mesmos; e dos processos homeostáticos que controlam a utilização dos nutrientes e seus estoques em condições de baixa ingestão dietética, necessidades orgânicas aumentadas em virtude de modificações do estado fisiológico (ex.: crescimento, gestação) e alterações metabólicas decorrentes de processos patológicos (ex.: presença de infecção). Ademais, na escolha do indicador bioquímico deve-se levar em consideração, dentre outros fatores, sua sensibilidade (capacidade de identificar variações na ingestão dietética e no estado nutricional) e especificidade (capacidade de detectar variações nas concentrações de um determinado micronutriente, desconsiderando o efeito interativo de outros micronutrientes ou fatores de confusão) ⁽³⁹⁾.

Entre os principais indicadores bioquímicos usados para avaliar o estado nutricional de ferro, vitamina A e zinco estão incluídos a hemoglobina, o retinol sérico, o zinco sérico e o zinco no cabelo.

1.4.1. HEMOGLOBINA

Características metabólicas do indicador:

O ferro é um elemento vital para a homeostase celular. É essencial para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e metabolismo energético. É um cofator importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e na fixação do nitrogênio. Nos mamíferos, este mineral é utilizado principalmente na síntese da hemoglobina nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado ⁽⁴⁰⁾.

O ferro da dieta é encontrado sob duas formas: orgânica (ferro heme, Fe^{2+}) e inorgânica (ferro não heme, Fe^{3+}), as quais são absorvidas no intestino delgado. A maior parte do ferro inorgânico é fornecida por vegetais e cereais. A aquisição do ferro da dieta na forma heme corresponde a 1/3 do total e é proveniente da quebra da hemoglobina e da mioglobina presentes na carne vermelha. Ovos e laticínios fornecem menor quantidade dessa forma de

ferro, que é mais bem absorvida do que a forma inorgânica. A absorção do ferro não heme é realizada pela proteína transportadora de metal divalente 1 (DMT-1). Para isso, é necessário que o ferro tenha sido convertido de Fe^{3+} para Fe^{2+} . Além do ferro, a DMT-1 transporta Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} . Por sua vez, a internalização do ferro heme é feita pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1) ^(40, 41).

Uma vez que suas concentrações orgânicas encontrem-se elevadas, o ferro absorvido pode ser armazenado no fígado, no baço e na medula óssea, sob as formas de ferritina (forma solúvel de armazenamento) e hemossiderina (forma degradada da ferritina). Quando o organismo dispõe de baixas concentrações orgânicas, o ferro é liberado para a corrente sanguínea através da ferroportina. No sangue, este mineral é transportado através da transferrina para diferentes regiões do corpo, incluindo a medula óssea, onde participará da formação da molécula de hemoglobina durante a eritropoiese ⁽⁴¹⁾.

A eritropoiese, processo de formação de células vermelhas, é regulada pela eritropoetina e envolve a diferenciação de células-tronco em células precursoras restritas à linhagem mielóide, as chamadas CFU-GEMM. Estas células originam dois importantes precursores eritróides: as unidades formadoras de crescimento rápido-eritróide (BFU-E – *burst-forming unit-erythroid*) e as unidades formadoras de colônia-eritróide (CFU-E – *colony-forming unit-erythroid*). Após a diferenciação das BFU-E em CFU-E, segue-se uma sequência de vários estágios de maturação eritróide: pró-eritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo e eritroblasto ortocromático. Este último, depois de um processo de perda do núcleo, origina o reticulócito que, após passar por um estágio final de maturação, transformam-se em hemácia ^(34, 42).

Além da capacidade multiplicativa, os precursores eritróides são responsáveis pela síntese de hemoglobina, que ocorre durante a diferenciação de CFU-E em eritrócitos precursores e continua até o estágio de maturação dos reticulócitos. Estes, apesar de serem anucleados, ainda conservam no seu citoplasma resquícios de organelas, tais como ribossomos com RNA (Ácido Ribonucleico) mensageiro, os quais conferem aos reticulócitos alguma capacidade de síntese protéica. De fato, 10-20% da síntese de hemoglobina ocorre neste estágio. Após o reticulócito ter amadurecido completamente, ele perde o seu conteúdo de RNA, transformando-se em uma hemácia madura, incapaz de sintetizar hemoglobina ^(34, 42). A hemoglobina representa 95% das proteínas das hemácias e tem o ferro como um de seus principais constituintes ⁽⁴²⁾.

A deficiência de ferro no organismo acarreta inúmeros agravos à saúde, sendo a anemia a manifestação mais relevante ⁽⁴⁰⁾. A anemia ferropriva é o último estágio da

deficiência de ferro. Do ponto de vista laboratorial, o primeiro estágio, chamado depleção dos estoques, é caracterizado pela redução gradativa dos níveis séricos de ferritina. Nesse caso, a mobilização hepática do ferro torna-se comprometida e quantidades insuficientes do mineral seriam transportadas através da transferrina. A redução progressiva na saturação da transferrina e nos níveis de ferro sérico é característica do segundo estágio, conhecido por deficiência de ferro. No terceiro e último estágio, denominado anemia ferropriva, tem-se uma saturação da transferrina e uma redução nas concentrações de ferro, ferritina e de hemoglobina ⁽⁴³⁾.

A maior parte do ferro orgânico encontra-se na molécula de hemoglobina das hemácias ⁽⁴¹⁾. Desta forma, a concentração de hemoglobina é considerada o indicador mais confiável para o diagnóstico da anemia em nível populacional ⁽³²⁾.

Vantagens e limitações do método:

O método de avaliação da concentração de hemoglobina é relativamente fácil e de baixo custo, sendo frequentemente utilizado como indicador da deficiência de ferro. Contudo, tal medida apresenta como limitação o fato da anemia ser causada por outros fatores, além da deficiência de ferro. A presença de outras carências nutricionais como as deficiências de vitamina A, de ácido fólico e de vitamina B12, as hemoglobinopatias e os processos infecciosos podem ocasionar uma redução dos níveis de hemoglobina ^(14, 32, 34, 44).

Ademais, os processos homeostáticos também podem mascarar um quadro de deficiência de ferro, uma vez que o organismo poderá dispor dos estoques de ferro para manter as concentrações de hemoglobina em níveis normais, nos casos de baixas concentrações orgânicas deste mineral ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

1.4.2. RETINOL SÉRICO

Características metabólicas do indicador:

O termo “Vitamina A” é genericamente empregado para designar todos os derivados da beta-ionona, excluindo os carotenóides, que possuem atividade de *all-trans* retinol. Desta forma, compostos como o retinol, o ácido retinóico e o retinaldeído (retinal) são genericamente denominados de vitamina A ⁽⁴⁵⁾. Os alimentos de origem animal são fontes dietéticas de vitamina A pré-formada (retinol), enquanto que nos alimentos de origem vegetal são encontrados os precursores de vitamina A, denominados pró-vitamina A, os quais estão representados majoritariamente pelos carotenóides ⁽⁴⁾. Entre estes precursores, o β -caroteno é o que exibe maior atividade de vitamina A *in vivo*. Os carotenóides são metabolicamente inativos, apresentando atividade de vitamina A somente após sua conversão enzimática para retinol ⁽⁴⁵⁾.

A vitamina A exerce inúmeras funções no organismo. Dentre estas funções, destacam-se por sua relevância, a visão, o crescimento, o desenvolvimento e a manutenção do tecido epitelial, da função imunológica e da reprodução ⁽⁴⁾.

O retinol ingerido através da alimentação é convertido a ésteres de retinil no estômago, sendo, desta forma, transportados para o intestino delgado ⁽⁴⁾, onde são hidrolisados a retinol. A conversão dos ésteres de retinil a retinol ocorre pela ação da enzima retinil éster hidrolase ⁽⁴⁶⁾. Os carotenóides, por sua vez, são clivados dentro das células da mucosa intestinal em moléculas de retinaldeído, que posteriormente são reduzidos a retinol ⁽⁴⁾.

Após ser absorvido pela mucosa intestinal, o retinol é re-esterificado a ésteres de retinil ⁽⁴⁾, os quais são incorporados aos quilomícrons e liberados no sistema linfático, tornando-se biodisponível a todos os tecidos. Nos tecidos extra-hepáticos, algumas células clivam os ésteres de retinil, liberando o retinol no meio intracelular. Nestes tecidos, o retinol pode ser oxidado a ácido retinóico ou ser estocado sob a forma de ésteres de retinil ⁽⁴⁷⁾.

No fígado, por meio de uma reação de esterificação, o retinol dos quilomícrons é liberado, sendo, posteriormente, complexado a proteínas celulares ligadoras de retinol (*Cellular Retinol Binding Proteins* - CRBP), que são responsáveis pelo transporte intracelular do retinol. Nas células hepáticas, o retinol pode ainda ser esterificado a ésteres de retinil e, em seguida, ser armazenado em gotas lipídicas no citosol ⁽⁴⁷⁾.

Cerca de 50-80% da vitamina A do corpo está estocada no fígado, sob forma de ésteres de retinil. Quando o aporte alimentar desse micronutriente é insuficiente, os ésteres de retinil são hidrolisados a retinol, o qual é liberado na circulação para atender as necessidades teciduais ⁽⁴⁾. O retinol é transportado pela corrente sanguínea através de uma proteína carreadora específica, a Proteína de Ligação do Retinol (RBP – *Retinol Binding Protein*) ^(4, 37).

A partir da corrente sanguínea, o retinol pode atingir os mais diversos tecidos, assumindo diferentes caminhos metabólicos. A forma de transporte de retinol pode ser convertida a ácido retinóico através das enzimas retinol desidrogenase e retinaldeído desidrogenase ou ainda ser oxidada a retinal, e, posteriormente a ácido retinóico, por ação das enzimas álcool desidrogenase e retinal oxidase, respectivamente ⁽⁴⁷⁾.

Vantagens e limitações do método:

A medida das concentrações de retinol sérico constitui um importante indicador na avaliação da DVA em estudos populacionais. As curvas de distribuição da população e a proporção de indivíduos abaixo do ponto de corte podem ser úteis para caracterizar o provável estado nutricional de vitamina A em populações, especialmente em áreas de risco de DVA. Além disso, o retinol sérico também é indicado para avaliar mudanças no perfil nutricional da população, a exemplo das ocorridas em resposta a programas de intervenção ⁽³⁷⁾.

No entanto, devido aos mecanismos de controle homeostático, os níveis de retinol sérico oferecem uma estimativa real dos estoques de vitamina A apenas em condições extremas, quando estes estão muito baixos ou muito elevados ⁽³⁷⁾. Considera-se ainda que as concentrações séricas de retinol podem apresentar-se reduzidas na presença de infecção ⁽³²⁾, anemia ⁽³⁴⁾ e deficiência de zinco ⁽⁶⁾.

1.4.3. ZINCO SÉRICO E ZINCO NO CABELO

Características metabólicas dos indicadores:

A absorção do zinco ocorre no intestino delgado ⁽⁴⁸⁾, predominantemente no jejuno ⁽⁴⁹⁾. Nas células intestinais, o zinco pode ligar-se a duas proteínas: a metalotioneína, responsável pela regulação homeostática de sua absorção, ou a proteína intestinal rica em cisteína (CRIP),

que tem a função de carreador intracelular, aumentando a velocidade de absorção. Quando as concentrações orgânicas de zinco estão elevadas, esse mineral permanece ligado à metalotioneína⁽⁴⁸⁾. No entanto, nos casos de deficiência, o zinco é liberado das metalotioneínas^(5, 48) e transferido à CRIP, sendo, então, transportado para a corrente sanguínea⁽⁴⁸⁾.

Após sua absorção, o zinco é liberado da célula intestinal, e através da corrente sanguínea é transportado até o fígado, o qual tem a função de distribuí-lo para os demais tecidos^(5, 49, 48). Cerca de 80% do zinco corporal está presente nos músculos e ossos⁽⁴⁹⁾. Este mineral também pode ser encontrado no cabelo, unhas, pâncreas, rins, e em outros tecidos e fluidos corporais, como o esperma⁽⁴⁸⁾. Na corrente sanguínea, o zinco está presente nos eritrócitos (90%), no plasma (9%) e nos leucócitos (menos que 1%)⁽⁴⁹⁾.

O zinco participa da composição de várias proteínas, hormônios e nucleotídeos, além de ser componente estrutural de mais de 200 metaloenzimas⁽²⁰⁾. Apesar das suas baixas concentrações na maioria dos órgãos, as metaloenzimas dependentes deste mineral estão distribuídas em todos os tecidos orgânicos⁽³⁵⁾.

O zinco é eliminado do organismo através da descamação da pele⁽⁴⁸⁾, das fezes e da urina. Nos casos de alimentação deficiente em zinco, o organismo tenta manter níveis normais deste mineral nos tecidos e no sangue por meio de mecanismos homeostáticos ainda não totalmente elucidados, mas que parecem estar relacionados aos processos de absorção e de excreção⁽⁴⁹⁾.

Vantagens e limitações do método:

A presença do zinco em diferentes locais do corpo possibilita o uso de vários tipos de indicadores, a citar: a ingestão alimentar, as suas concentrações no soro, plasma, leucócitos, neutrófilos, eritrócitos, urina⁽⁴⁸⁾, fezes, cabelo e saliva, além da análise da atividade de metaloenzimas, tais como a fosfatase alcalina e as metalotioneínas. No entanto, ainda há dificuldade em se estabelecer um indicador confiável, visto que os disponíveis atualmente apresentam limitações relacionadas aos processos analíticos e aos mecanismos homeostáticos, que dificultam a interpretação dos resultados⁽⁴⁹⁾.

O zinco sérico é um dos indicadores mais utilizados para acessar o risco de deficiência nutricional na população. A concentração de zinco no soro é o único indicador bioquímico capaz de refletir a quantidade de zinco na alimentação e de responder consistentemente à suplementação alimentar, além de possuir dados de referência para a maioria dos grupos etários e gêneros ⁽⁵⁰⁾. Contudo, alguns fatores como a presença de inflamação/infecção e o estresse podem reduzir os níveis de zinco na circulação, levando a medidas superestimadas de deficiência na população. As concentrações de zinco sérico podem ainda ser afetadas pela concentração de albumina, pela hemólise e pelo controle homeostático ⁽⁴⁹⁾.

Por sua vez, a medida da concentração de zinco no cabelo é um parâmetro adequado para avaliar a deficiência crônica, uma vez que este indicador reflete, principalmente, mudanças de ingestão dietética sucedidas por longos períodos ⁽²⁰⁾. No entanto, os níveis de zinco no cabelo podem sofrer variações de acordo com a idade, sexo, estação do ano, taxa de crescimento do cabelo, gravidade da desnutrição e, possivelmente, com a cor do cabelo e uso de alguns cosméticos ⁽⁵¹⁾.

1.5. IMUNIDADE, INFECÇÃO SUBCLÍNICA E ESTADO NUTRICIONAL DE MICRONUTRIENTES

1.5.1. RESPOSTA DE FASE AGUDA

A primeira linha de defesa do corpo humano contra os microorganismos é a pele intacta e as membranas mucosas. Estas estruturas, em associação a certas células (neutrófilos, monócitos, macrófagos e células Natural Killer) e proteínas (proteínas de fase aguda - PFA, complemento e interferons), constituem a chamada Imunidade Inata, cuja função é destruir microorganismos invasores e ativar o processo de Imunidade Adquirida. Quando os microorganismos rompem a barreira epitelial, entram em ação os demais componentes do sistema imune ⁽⁵²⁾.

Os neutrófilos atuam na fagocitose de bactérias e fungos, além de possuírem grânulos contendo lactoferrina, uma proteína de transporte de ferro que, ao ser liberada durante os

processos infecciosos, produz um aumento significativo da função de defesa das células Natural Killer contra microorganismos invasores. A lactoferrina exerce um papel importante na imunidade de superfícies mucosas, especialmente a mucosa gastrointestinal. Esta proteína está presente no leite materno e em outras secreções contribuindo para o aumento dos mecanismos de defesas dos lactantes⁽⁵³⁾.

Durante um processo infeccioso, produtos das células e tecidos injuriados estimulam monócitos e macrófagos a liberar citocinas, notadamente a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-2 (IL-2), a interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF), as quais estão envolvidas na regulação das PFA⁽⁵⁴⁾.

As PFA são proteínas séricas cujas concentrações mudam durante uma resposta de fase aguda. Algumas dessas proteínas podem ter seus níveis elevados (proteínas de fase aguda positiva), enquanto podem sofrer redução de suas concentrações (proteínas de fase aguda negativa) na vigência de uma resposta de fase aguda⁽⁵²⁾.

Uma vez que o processo infeccioso é acompanhado por uma resposta de fase aguda, o aumento na concentração de algumas PFA pode servir de indicador da presença de infecção, como é o caso da Proteína C-Reativa (PCR)⁽⁵⁵⁾.

A PCR age ligando-se à superfície dos microorganismos e ativando o sistema complemento, responsável pela destruição do agente invasor⁽⁵²⁾. A concentração plasmática desta proteína aumenta rapidamente, em aproximadamente 5 horas após o início do processo infeccioso, sendo, portanto, um importante indicador da presença de infecção, mesmo nos casos subclínicos⁽³²⁾.

Outro componente importante da imunidade inata é o interferon, uma proteína que bloqueia a replicação viral e atua como um dos mais potentes ativadores da atividade imune de macrófagos, neutrófilos e células Natural Killer⁽⁵²⁾.

Além dos componentes da imunidade inata, o organismo dispõe ainda de mecanismos de proteção que atuam de forma específica na destruição de microorganismos invasores. Trata-se da Imunidade Adquirida, que pode ser mediada por células (imunidade celular) ou anticorpos (imunidade humoral)⁽⁵²⁾.

O ramo da imunidade mediada por células consiste principalmente nos linfócitos T (células T auxiliares e células T citotóxicas), enquanto o ramo mediado por anticorpos é constituído principalmente de células B⁽⁵²⁾.

Os macrófagos também participam do ramo adquirido da imunidade, atuando na fagocitose de microorganismos e na produção de citocinas, tais como a IL-1, que em associação com a IL-2, promove a ativação e proliferação clonal das células T auxiliares.

Estas células atuam na produção de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-5 (IL-5), citocinas responsáveis, respectivamente, pelo crescimento e diferenciação de células B em células plasmáticas, as quais secretam imunoglobulinas (anticorpos). A IL-2 promove ainda o crescimento clonal de células T citotóxicas, responsáveis pela destruição de células infectadas por vírus ⁽⁵²⁾.

O mecanismo de resposta imune em sua totalidade, incluindo a imunidade inata e a adquirida, promove ainda alterações no metabolismo do ferro, da vitamina A e do zinco ^(32, 56). Por consequência, os indicadores bioquímicos que possuem relação direta com esses micronutrientes podem ter suas concentrações alteradas durante um processo infeccioso, fazendo com que seus resultados não reflitam o verdadeiro estado nutricional de micronutrientes na população ⁽³²⁾.

O efeito da resposta de fase aguda nas concentrações sanguíneas de ferro, vitamina A e zinco não está totalmente elucidado. Contudo, há fortes evidências de que tal fato ocorra em função do aumento das necessidades orgânicas ⁽⁵⁶⁾ e de alterações metabólicas decorrentes da ação de algumas PFA ^(32, 55, 56).

1.5.2. FUNÇÃO IMUNOMODULADORA DO FERRO, DA VITAMINA A E DO ZINCO

Uma vez que o ferro, a vitamina A e o zinco apresentam propriedades imunomoduladoras, durante os processos infecciosos pode haver uma maior necessidade desses micronutrientes, gerando um quadro de deficiência nutricional ⁽³²⁾, que contribui para o surgimento de infecções. Assim, tem-se um ciclo vicioso de deficiências nutricionais e infecções recorrentes ⁽⁴³⁾.

O ferro é um nutriente essencial para a manutenção da integridade funcional do sistema imune, atuando tanto na imunidade celular quanto na humoral. Estudos *in vitro* mostram que este mineral é necessário para produção de IL-2, o que justificaria a redução do número e da atividade dos linfócitos T em períodos de baixa concentração orgânica ⁽⁵³⁾.

O ferro também mantém a integridade funcional das células Natural Killer ⁽⁵³⁾ e dos macrófagos, além de ser utilizado pelos neutrófilos para síntese da enzima mieloperoxidase,

que atua na produção de compostos reativos responsáveis pela destruição de microorganismos patogênicos ⁽⁵⁷⁾.

A imunidade humoral parece ser menos afetada que a imunidade celular nos estados de carência de ferro. A função dos linfócitos B geralmente permanece intacta, embora alguns estudos mostrem um decréscimo da atividade bactericida dos linfócitos ^(53, 57).

A vitamina A, por sua vez, mantém a integridade da pele e mucosas, além de participar dos processos de distribuição e diferenciação de células do sistema imune ^(54, 58). A DVA pode acarretar alterações epiteliais resultantes de um processo de queratinização, no qual células produtoras de muco são substituídas por células produtoras de queratina. Tal processo facilita a entrada de agentes infecciosos através do epitélio lesionado ⁽⁵³⁾.

A DVA pode ainda afetar a resposta de várias citocinas, tais como a TNF- α , IL-1 e IL-6 ⁽⁵⁹⁾. Estudos *in vitro* com linfócitos humanos mostram ainda uma possível atuação do ácido retinóico, metabólito ativo da vitamina A, na regulação da transcrição do gene da IL-2, citocina fundamental para a atividade de anticorpos e células T ⁽⁶⁰⁾.

A vitamina A também regula a função e diferenciação de monócitos, aumenta a capacidade fagocítica dos macrófagos e estimula a síntese de células Natural Killer e dos neutrófilos ⁽⁵⁹⁾. O retinol mostra-se também necessário para manutenção da integridade dos órgãos linfóides. A carência de vitamina A pode ocasionar alterações histopatológicas e atrofia de órgãos como o timo e o baço, prejudicando a distribuição e a diferenciação de linfócitos ⁽⁶⁰⁾.

No que se refere às propriedades imunomoduladoras do zinco, sabe-se que este é um mineral essencial para os processos de produção, maturação e função dos leucócitos. O zinco atua na expansão clonal dos linfócitos pela inibição da apoptose; mantém atividade citotóxica e a hipersensibilidade retardada dos linfócitos T; participa dos processos de desenvolvimento e função dos neutrófilos e células Natural Killer; atua nas atividades dos macrófagos; além de manter a estabilidade da membrana dos linfócitos, protegendo a célula do estresse oxidativo induzido pela ação das citocinas durante a resposta inflamatória ^(5, 61).

Considera-se ainda que a deficiência de zinco pode reduzir a produção de interferon, IL-2, IL-6 e TNF- α , o que compromete tanto a imunidade mediada por células quanto a humoral ⁽¹⁹⁾.

1.5.3. EFEITO DA RESPOSTA DE FASE AGUDA NAS CONCENTRAÇÕES DE RETINOL SÉRICO, HEMOGLOBINA E ZINCO SÉRICO

O ferro, constituinte fundamental da hemoglobina ⁽⁴²⁾, pode ter seus níveis sanguíneos reduzidos na vigência de um processo infeccioso subclínico ⁽⁵⁴⁾. Entre as PFA envolvidas no metabolismo do ferro está a transferrina. Esta proteína tem suas concentrações diminuídas durante uma resposta de fase aguda ⁽⁶²⁾, podendo haver, por consequência, um comprometimento no transporte de ferro no organismo ⁽⁵⁶⁾.

O contrário ocorre com a ferritina, a mais importante proteína de reserva de ferro do organismo ⁽⁴²⁾. Por ser uma PFA positiva, suas concentrações aumentam durante a infecção, ocasionando aumento do estoque intracelular de ferro e consequente diminuição nas concentrações de ferro sérico ⁽⁵⁶⁾.

A resposta de fase aguda também pode alterar as concentrações séricas de retinol ao interferir no transporte da vitamina A através da RBP ⁽⁵⁵⁾. Por constituir uma PFA negativa, a RBP tem suas concentrações sanguíneas reduzidas durante uma infecção, ocasionando uma diminuição nas concentrações séricas de retinol ^(55, 62). Assim, durante uma resposta de fase aguda, as reservas hepáticas de vitamina A podem permanecer inalteradas, mas a mobilização de vitamina A no plasma pode estar comprometida como resultado de uma baixa síntese de RBP ⁽³²⁾.

Em relação ao zinco, os mecanismos que influenciam a redução de suas concentrações séricas ainda não estão totalmente elucidados. Contudo, experimentos realizados em animais mostram que a incubação isolada de hepatócitos com IL-1 aumenta a transcrição de metalotioneína ⁽⁵⁴⁾, uma proteína que parece estar envolvida nos processos de armazenamento e de captação de zinco ⁽⁶³⁾.

1.6. RELAÇÕES ENTRE OS INDICADORES DO ESTADO NUTRICIONAL DE MICRONUTRIENTES

1.6.1. POSSÍVEIS MECANISMOS DE INTERAÇÃO ENTRE O FERRO E A VITAMINA A

Embora a DVA seja reconhecida entre as causas da anemia ferropriva, os mecanismos de interação entre o ferro e a vitamina A ainda não estão totalmente elucidados. Contudo, há fortes evidências que esta associação deve-se ao fato de a vitamina A beneficiar a eritropoiese, interferir na modulação do metabolismo do ferro e melhorar a resposta imune contra doenças infecciosas ⁽³⁴⁾.

Vitamina A e Eritropoiese

A eritropoiese é regulada pela eritropoetina, um hormônio endógeno de natureza glicoprotéica sintetizado principalmente em células epiteliais específicas que revestem os capilares peritubulares renais e que exerce um papel essencial na maturação de células restritas à linhagem eritróide. A eritropoetina induz a diferenciação das células eritróides progenitoras em eritroblastos, além de estimular a maturação dos reticulócitos e a formação da hemoglobina ^(34, 42, 64).

A região mais realçada do gene da eritropoetina contém uma sequência de elementos que são regulados pelo ácido retinóico. Desta forma, ao estimular a síntese de eritropoetina, a vitamina A exerce um efeito direto sobre os elementos celulares da linhagem mielóide, favorecendo desde a formação de BFU-E e a diferenciação dos demais precursores eritróides até o processo de maturação dos reticulócitos e formação da hemoglobina ^(34, 65).

Vitamina A e metabolismo do ferro

Evidências mostram que a vitamina A aumenta a depleção dos estoques de ferro hepático, tornando este mineral biodisponível para hematopoiese, o que beneficia a síntese de hemoglobina. Desta forma, em caso de DVA, o ferro ficaria aprisionado no fígado e uma anemia poderia ocorrer mesmo na presença de níveis normais de ferro em estoque. Assim, na anemia causada pela DVA, diferentemente da anemia ferropriva, os níveis de ferritina estão dentro da faixa de normalidade ⁽⁴³⁾.

A vitamina A também é necessária para a absorção e utilização de ferro pelo organismo, conservando a sua solubilidade na luz intestinal e reduzindo a má absorção induzida por fitatos e polifenóis ⁽⁴³⁾.

Vitamina A e sistema imune

Uma vez que a vitamina A constitui um importante nutriente imunomodulador, na ocorrência de DVA, a infecção seria mais facilmente instalada e o indivíduo se tornaria mais vulnerável ao desenvolvimento da anemia da infecção ⁽⁴³⁾.

Desta forma, um dos possíveis benefícios da vitamina A no estado nutricional de ferro seria a redução na frequência de infecções, que acarretaria uma diminuição na síntese de ferritina e um incremento na produção de transferrina, tornando o ferro mais biodisponível para eritropoiese ⁽⁴³⁾.

Considera-se ainda que, assim como a DVA pode induzir uma deficiência de ferro, a carência desse mineral pode agravar o quadro de deficiência vitamínica. Acredita-se que a deficiência de ferro reduz a atividade da enzima éster retinil hidrolase hepática, responsável pela conversão dos ésteres de retinil a retinol. Como consequência, tem-se um aumento das concentrações de retinol e ésteres de retinil no fígado, e uma redução dos níveis séricos de vitamina A ⁽⁶⁶⁾.

1.6.2. POSSÍVEIS MECANISMOS DE INTERAÇÃO ENTRE O ZINCO E A VITAMINA A

A deficiência de zinco contribui para ocorrência de DVA, mesmo na presença de reservas hepáticas adequadas de vitamina A ⁽⁶⁾. A carência de zinco reduz a síntese de CRBP, prejudicando o transporte do retinol para as organelas, assim como a síntese de RBP, o que ocasiona um aumento das reservas hepáticas de retinol e uma consequente redução nas concentrações de retinol sérico. Além disso, a carência de zinco pode prejudicar o

metabolismo da vitamina A ao promover uma redução na síntese de retinol desidrogenase e de álcool desidrogenase ⁽³³⁾.

Estudos mostram também que a deficiência de zinco pode reduzir a absorção intestinal de retinol ⁽⁶⁾; ao passo que, a DVA prejudica a absorção do zinco ⁽³³⁾.

1.6.3. POSSÍVEIS MECANISMOS DE INTERAÇÃO ENTRE O ZINCO E O FERRO

A ingestão de altas concentrações de ferro podem ter um efeito negativo sobre a absorção de zinco, quando estes minerais são administrados em solução. No entanto, quando o ferro e o zinco são administrados em uma refeição, e o ferro está presente em pequenas quantidades, este efeito não é observado. Tal interação parece estar relacionada à concorrência entre o ferro e o zinco por uma via de absorção comum. Contudo, os resultados dos estudos mostram-se controversos e inconclusivos ^(26, 67), sobretudo devido à falta de um indicador adequado para avaliar as concentrações de zinco corporal ⁽²⁶⁾.

Wasantwisut et al. ⁽⁶⁷⁾, em seu estudo realizado com crianças tailandesas, observaram que as concentrações médias de zinco foram menores nos grupos suplementados com ferro isoladamente do que nos grupos suplementado com ferro e zinco associados e zinco isoladamente. Porém, uma pesquisa realizada com crianças mexicanas mostrou um aumento significativo dos níveis plasmáticos de zinco após a suplementação com zinco isoladamente, e zinco e ferro associados ⁽⁶⁸⁾. Em contrapartida, Santos et al. ⁽⁶⁹⁾ não observaram associação estatísticas entre as concentrações de ferro e zinco, em estudo realizado com escolares do Rio de Janeiro.

1.7. IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PARA AS AÇÕES DE SAÚDE PÚBLICA

Os estudos epidemiológicos possibilitam conhecer a distribuição, a frequência e a magnitude de um problema de saúde na população, bem como estabelecer relações causais entre os eventos. Tais informações são necessárias ao planejamento das ações de saúde, na medida que permitem organizar a oferta de bens e serviços em função da ocorrência de um problema de saúde pública ou da existência de fatores de risco na população que a tornem vulnerável ao desenvolvimento de certos agravos à saúde. Além disso, os dados epidemiológicos são também úteis para avaliar o impacto gerado pelos programas de intervenção ⁽⁷⁰⁾.

Os indicadores de saúde constituem um dos mecanismos usados pela Epidemiologia para conhecer a situação de saúde da população e os fatores etiológicos envolvidos na gênese de determinados problemas de saúde. Entre estes indicadores estão os indicadores nutricionais ⁽⁷⁰⁾.

Além de permitir uma análise das condições de saúde e nutrição da população, os indicadores nutricionais são fundamentais na avaliação do progresso e do impacto dos programas de intervenção, indicando quando estes devem ser iniciados, mantidos, modificados ou concluídos na população ^(70, 71).

Entre os indicadores nutricionais incluem-se os indicadores bioquímicos. Estes são utilizados em estudos epidemiológicos para acessar o estado nutricional de micronutrientes na população; conhecer a distribuição, a frequência e a magnitude das carências nutricionais; inserir as deficiências nutricionais dentro de um contexto causal; identificar áreas e populações de risco onde as estratégias de intervenção são necessárias; bem como estabelecer pontos de corte que permitem identificar as deficiências como um problema de saúde pública ^(10, 37, 38, 50).

Quando um problema de saúde pública é identificado, estratégias de intervenção devem ser elaboradas de acordo com o grau da deficiência e com aspectos associados às características da população alvo ^(37, 46).

A ampla distribuição e magnitude de uma deficiência nutricional exigem medidas de controle que ofereçam resultados a curto prazo. Neste caso, pode-se recorrer à suplementação alimentar ^(46, 72, 73). Contudo, tal estratégia pode tornar-se ineficaz ao longo do tempo, uma vez que seu êxito depende da vontade política e da participação ativa da comunidade ⁽⁴⁶⁾.

A diversificação dietética, que tem por base a educação nutricional e adoção de uma dieta saudável, capaz de suprir as necessidades orgânicas de micronutrientes, apresenta-se como solução ideal, pois envolve mudanças de comportamento quase sempre definitivas na população. Porém, mudar hábitos alimentares é um processo de difícil execução, de custo

elevado e que apenas confere resultados em longo prazo, não sendo tal estratégia indicada para solucionar problemas de saúde pública cuja distribuição e magnitude exigem resultados imediatos ^(46, 72, 73).

Desta forma, a fortificação de alimentos constitui o método mais efetivo, pois requer menor gasto econômico, não depende de decisão individual e pode ser dirigido para população total, oferecendo resultados em médio prazo ^(46, 72).

Uma vez elaboradas as estratégias de controle, os indicadores mostrar-se-ão úteis na avaliação dos resultados dos programas de intervenção nutricional ⁽³⁷⁾. Contudo, alguns indicadores bioquímicos disponíveis atualmente não possuem um adequado poder de discriminação diagnóstica, em termos de especificidade e sensibilidade ^(6, 26, 32, 34, 37, 42, 49, 74, 66). As concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico, indicadas para identificar a problemática de saúde pública relacionada com a anemia, DVA, e deficiência de zinco, respectivamente ^(14, 37, 50), sofrem interferência dos mecanismos homeostáticos, da interação entre os micronutrientes e das resposta de fase aguda. Nestes casos, os resultados das análises bioquímicas podem não refletir as reais prevalências dessas deficiências, sendo o controle desses fatores essencial para a obtenção de dados mais fidedignos de deficiência nutricional na população ^(2, 6, 32, 39). Nos estudos epidemiológicos, este objetivo pode ser alcançado através do uso combinado de diferentes indicadores e de análises estatísticas ⁽³⁹⁾.

As concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico podem subestimar as respectivas deficiências nutricionais devido à influência dos mecanismos homeostáticos. Tais mecanismos mantêm esses indicadores em níveis normais mesmo na presença de concentrações orgânicas inadequadas de micronutrientes ⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾.

O uso combinado de diferentes indicadores pode melhorar a precisão diagnóstica das deficiências nutricionais. A presença de níveis adequados de hemoglobina associados a concentrações elevadas do receptor solúvel de transferrina sérica e a níveis baixos de ferritina sugere a ocorrência de deficiência de ferro. Neste caso, cogita-se que a mobilização dos estoques de ferro pode ser responsável pela manutenção de níveis adequados de hemoglobina ^(43, 75).

O retinol sérico também pode apresentar-se em níveis normais em casos de deficiência nutricional devido à mobilização dos estoques de vitamina A. Neste caso, os níveis de vitamina A em estoque podem ser avaliados a partir das concentrações de RBP e do teste da dose resposta relativa (RDR). No entanto, ressalta-se que essas análises não são sensíveis à ingestão dietética e a variações no estado nutricional em populações com reservas adequadas de vitamina A. Além disso, os níveis de RBP são influenciados pelos processos infecciosos e

pelas deficiências de zinco e de proteínas, devendo a presença desses fatores ser investigada (39, 76).

Em relação ao zinco sérico, a interferência dos processos homeostáticos apresenta-se como uma limitação ao uso desse indicador, e as lacunas no conhecimento acerca do metabolismo do zinco dificultam a construção de indicadores sensíveis e específicos para avaliar o estado nutricional desse micronutriente na população. No entanto, estudos apontam que a metalotioneína, principal enzima envolvida no metabolismo do zinco, apresenta um potencial promissor como indicador do estado nutricional de zinco, uma vez que seus níveis reduzem significativamente com a restrição dietética leve deste micronutriente e aumentam rapidamente com a suplementação de zinco (75, 79, 80).

A interação entre o metabolismo da vitamina A, do ferro e do zinco resulta em prejuízos para a utilização destes micronutrientes pelo organismo nos casos de deficiência de um deles. Prejuízos tais que podem afetar as concentrações do(s) micronutriente(s) nos diferentes compartimentos do organismo, entre os quais a nível sanguíneo (2).

O uso combinado de diferentes indicadores bioquímicos também pode ser usado para sinalizar as deficiências de micronutrientes no contexto das interações metabólicas (39). Assim, a presença de níveis adequados de ferritina associada a baixas concentrações de hemoglobina e retinol sérico sugere a ocorrência de anemia por DVA (43); enquanto que reservas hepáticas adequadas de vitamina A associada a baixos níveis de zinco e retinol séricos apontam uma possível contribuição da deficiência de zinco para a ocorrência de DVA (6).

As prevalências de anemia, DVA e deficiência de zinco podem apresentar alterações na presença de uma resposta de fase aguda. Desta forma recomenda-se a medida de uma PFA, que permita identificar a ocorrência de processos infecciosos, mesmo que em caráter subclínico (32).

Embora não exista ainda um consenso entre os pesquisadores de como controlar ou corrigir os efeitos da infecção subclínica sobre as concentrações de micronutrientes, três estratégias podem ser adotadas: 1) considerar a presença de infecção, indicada por uma PFA, como uma variável de risco para a ocorrência de deficiência nutricional, analisando os dados de toda a amostra e apresentando as diferenças nas prevalências entre os diferentes grupos (amostra total e crianças com infecção subclínica); 2) excluir todos os indivíduos com PFA alteradas e apresentar a proporção de indivíduos com déficit nutricional no grupo sem infecção subclínica; e 3) utilizar um fator de correção para controlar ou corrigir a influência que as alterações transitórias das PFA ocasionam nas concentrações de micronutrientes (32, 50, 55, 56, 81).

Ressalta-se que, a exclusão dos indivíduos com infecção é mais indicada quando os estudos são realizados nos países industrializados, onde provavelmente poucos sujeitos apresentam PFA alteradas (< 15%), condicionando efeito pouco marcante na mensuração do estado nutricional de micronutrientes. Nos casos de países subdesenvolvidos, onde uma parcela muito grande da população infantil deve apresentar processos de infecção subclínica, sugere-se a utilização de um fator de correção⁽³²⁾.

Diante deste contexto, fica evidente a importância do conhecimento da influência dos mecanismos homeostáticos, da interação entre os micronutrientes e das respostas de fase aguda nas concentrações de ferro, retinol sérico e zinco sérico no contexto das análises epidemiológicas e na elaboração dos programas de intervenção, objetivando a prevenção e tratamento das deficiências desses micronutrientes de forma mais eficaz. Tal fato torna-se mais preocupante quando estes indicadores bioquímicos são usados para acessar o estado nutricional de crianças, uma vez que a população infantil mostra-se vulnerável a aquisição de infecções e de carências nutricionais.

Um entendimento claro dos problemas de alimentação e nutrição, suas incidências, a distribuição desta incidência e seus fatores causais é vital para apoiar a formulação de ações que possibilitem melhorar o estado nutricional, a saúde e o desenvolvimento de um país. Este processo requer a avaliação e identificação de problemas nutricionais chave, assim como a geração de informação atualizada sobre dados nacionais do estado nutricional e de populações ou áreas de alto risco. A pesquisa científica, através da informação dietética e bioquímica, constitui a única ferramenta válida para a obtenção de tais informações. Assim, uma revisão/atualização dos indicadores e pontos de corte específicos para avaliar as deficiências de ferro, zinco e vitamina A, bem como dos fatores que interferem nos resultados das análises bioquímicas, é necessária para a realização de diagnósticos de maior validade e comparabilidade que representem a possibilidade de adotar soluções de maneira harmônica e coordenada para os problemas nutricionais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o estado nutricional de ferro, vitamina A e zinco em crianças pré-escolares, considerando a interação e influência dos processos infecciosos subclínicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar em crianças pré-escolares:

- ✓ As prevalências de deficiências de ferro, vitamina A e zinco;
- ✓ a coexistência das deficiências de ferro, vitamina A e zinco;
- ✓ a influência da infecção subclínica nas prevalências de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco;
- ✓ os problemas no desempenho do diagnóstico da deficiência de zinco a partir da curva ROC.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo apresenta um desenho transversal, sendo parte de uma pesquisa mais abrangente, desenvolvida no estado da Paraíba, com vistas a avaliar o perfil de crescimento das crianças assistidas no Núcleo de Creches do Governo da Paraíba e a contribuição relativa das deficiências de vitamina A, ferro e zinco.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O Núcleo de Creches do Governo do Estado da Paraíba presta atendimento a crianças vulneráveis de todo o estado, na faixa etária de seis a 72 meses, operacionalizando o Programa Estadual "Vida Criança". Este programa visa garantir o desenvolvimento físico, afetivo, cognitivo e social da criança, além de diminuir os índices de mortalidade infantil, de subnutrição e de violência doméstica. Funcionavam, na época do estudo, 45 creches em bairros distintos das cidades beneficiadas, as quais estão situadas, geralmente, em áreas carentes que abrigam crianças de famílias de baixa renda. O benefício está presente em oito municípios paraibanos: João Pessoa (30 creches), Campina Grande (9 creches), além das cidades de Areia, Bayeux, Mamanguape, Itaporanga, Soledade e Umbuzeiro (cada uma delas com uma creche). Ao todo, 3310 crianças são beneficiadas, sendo, aproximadamente, 2317 no município de João Pessoa, 621 no município de Campina Grande e 372 nos outros municípios.

Foi selecionada uma amostra probabilística de creches cadastradas na Secretaria de Estado do Desenvolvimento Humano do Governo da Paraíba, utilizando-se um procedimento de amostragem em duas etapas. Para garantir a representatividade dos municípios, o sistema de referência para a primeira etapa de amostragem foi ordenado segundo estratos (João Pessoa, Campina Grande, outros municípios), possibilitando a obtenção de um tamanho

amostral apropriado para cada estrato. Considerou-se também o porte da creche (número de crianças por creche). Na segunda etapa de amostragem foram sorteadas, nas 14 creches selecionadas de forma aleatória na primeira etapa, as crianças a serem avaliadas. O tamanho da amostra de estudo foi determinado pelo procedimento de amostragem para proporções:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

onde N é o total da população, $Z_{\alpha}^2 = 1.962$ (se a confiança é do 95%), p é a proporção esperada, $q = 1 - p$, d é a precisão arbitrária (erro de estimação). Considerou-se $p = 7,0\%$ (média do déficit de estatura no Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança)⁽¹¹⁾ e $d = 3\%$, totalizando 256 crianças. Esse valor foi corrigido em 10% para compensar eventuais perdas, ficando estabelecida a amostra de 282 crianças que foram escolhidas de forma aleatória no momento do trabalho de campo.

O tamanho da amostra apropriado em cada estrato (município/cidade), com o objetivo de estudar em cada um desses estratos a quantidade de crianças proporcional (Peso) ao tamanho da amostra, foi o seguinte:

Estrato	Peso	Tamanho da amostra
João Pessoa	0,7	197
Campina Grande	0,1875	53
Outras cidades	0,1125	32

3.3 COLETA DE DADOS E CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A coleta de dados foi realizada nas creches selecionadas do Núcleo de Creches do Governo do Estado da Paraíba, em 2009, por entrevistadores treinados (estudantes da área de saúde e três professores pesquisadores da Universidade Estadual da Paraíba). Eles foram treinados pelo coordenador do projeto para aplicar um questionário padronizado e pré-

codificado às mães ou responsáveis pela criança (APÊNDICE A). A obtenção de amostras de sangue foi realizada por técnicos de laboratório com experiência na coleta de sangue em crianças. Todos os procedimentos foram previamente testados no projeto piloto que aconteceu na creche Vovó de Adalgisa, da prefeitura municipal de Campina Grande, Paraíba. A coleta de dados foi supervisionada pelos docentes responsáveis pelo projeto.

Avaliação Bioquímica

A coleta de sangue foi realizada por técnico de laboratório experiente e habilitado no trabalho com crianças. Foram coletados, no máximo, 6 mL de sangue, obtidos por punção de uma veia do antebraço¹. A coleta foi realizada exclusivamente em tubo a vácuo próprio para análise de elementos traço (Vacutainer®, tubos a vácuo transparentes “*trace free*”, Beckton Dickinson Inc, Lakes NJ, EUA). Imediatamente, após coleta, foi executada a seguinte ordem de procedimentos:

a) transferir 1 mL do sangue coletado para um tubo com 1 mg de anticoagulante K3EDTA, tampar e homogeneizar lentamente por inversão, de 4 a 6 vezes; essas amostras foram utilizadas para realização do hemograma;

b) transferir o restante do conteúdo para tubos desmineralizados, sem anticoagulantes, envolvidos em papel alumínio e tampados; essas amostras foram utilizadas para a determinação de zinco, retinol e PCR;

c) proceder à separação do soro, dentro de cada creche, por centrifugação a 3.000 rpm, durante um período de 10 a 15 minutos;

d) congelar as amostra para posterior análise.

¹ Os seguintes cuidados relacionados com a determinação de zinco foram considerados: limpeza total das salas de coleta antes e durante este procedimento, assim como a proibição do fumo e da entrada de pessoas; assepsia com álcool isopropílico a 70% da pele das crianças antes de coleta do sangue; manutenção dos materiais e equipamentos cobertos e descontaminação por lavagem com HCl e água destilada e deionizada; assepsia com álcool isopropílico a 70% das mãos e braços dos técnicos de laboratório e de seus ajudantes, assim como a utilização de luvas de polietileno descartáveis, sem talco ou outros revestimentos para a coleta de sangue e a proibição da lavagem das mãos com sabonete; e transferência do soro realizada tubo a tubo.

Para avaliar o estado nutricional de ferro foi utilizada a medida de hemoglobina (anemia), através da realização do hemograma em contador automático (Sysmex SF – 3000, Roche Diagnóstica), conforme orientações do fabricante. As determinações foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba.

Os níveis séricos de retinol foram determinados pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), de acordo com a metodologia descrita por Furr *et al.* ⁽⁸²⁾ As determinações foram realizadas no Centro de Investigações em Micronutrientes da Universidade Federal da Paraíba.

Os níveis séricos de zinco foram determinados mediante Espectrofotometria de Absorção Atômica de Chama, empregando Espectrofotômetro Analyst 300 (Perkin-Elmer Norwalk, Ct, EUA) modelo 3100, a um comprimento de onda de 213 nm e com ar-acetileno ⁽⁸³⁾. As determinações foram realizadas no Instituto Hermes Pardini.

Os procedimentos para coleta e processamento das amostras de cabelo obedeceram às recomendações feitas por Harrison *et al.* ⁽⁸⁴⁾ As concentrações de zinco no cabelo foram determinadas por espectrofotometria de absorção atômica. As determinações foram realizadas no Laboratório de Análises Minerais, Solos e Água do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco.

A presença de infecção subclínica foi controlada através da determinação da PCR, por técnica imunoturbidimétrica (Cobas Fara analyzer, Roche Products, Welwyn, UK), segundo orientações do fabricante. As determinações foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba.

Interpretação dos resultados das análises laboratoriais

Para o diagnóstico das deficiências de micronutrientes, foram consideradas anêmicas as crianças com concentrações de hemoglobina $< 11,0$ g/dL ⁽⁸⁵⁾. A DVA foi definida por valores de retinol sérico $< 0,70$ $\mu\text{mol/L}$ ⁽⁸⁶⁾. As concentrações de zinco sérico e de zinco no cabelo inferiores a 65 $\mu\text{g/dL}$ ⁽⁵⁰⁾ e 70 ppm ⁽⁸⁷⁾, respectivamente, foram considerados para indicar a deficiência de zinco.

Foi realizada uma análise comparativa das concentrações médias de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico, considerando o sexo, a idade e a suplementação com vitamina A das crianças. Foram avaliadas as diferenças nas prevalências das respectivas deficiências de micronutrientes, assim como o risco de ocorrência simultânea de deficiências de micronutrientes na presença de uma dessas deficiências.

3.4 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO SUBCLÍNICA NAS PREVALÊNCIAS DE ANEMIA, DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A E DEFICIÊNCIA DE ZINCO

Para analisar o efeito da infecção subclínica nas concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico, assim como nas prevalências das deficiências nutricionais, foram comparados os valores obtidos na população total, na população total controlando ou corrigindo a influência da infecção subclínica nas concentrações de micronutrientes com a utilização de um fator de correção e na população após excluídos os indivíduos com infecção subclínica. Estas estratégias foram anteriormente adotadas em outros países ^(32, 50, 55, 56, 81).

A utilização do fator de correção consiste na tentativa de normalizar a média das concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico do grupo de crianças com infecção subclínica. Para isso, multiplicam-se as concentrações dos micronutrientes nas crianças com infecção por uma constante. Esta constante é calculada a partir da média geométrica das concentrações dos micronutrientes no grupo de crianças com infecção, considerando sua equivalente no grupo de crianças sem infecção, e apresentado a proporção de crianças com níveis de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico inferiores a 11,0 g/dL, 0,70 µmol/L e 65 µg/dL, respectivamente ⁽⁵⁸⁾.

Valores de PCR \geq 6,0mg/L foram utilizados para a identificação de infecção subclínica, de acordo com orientações do fabricante.

3.5 DIGITAÇÃO DOS DADOS

A digitação dos dados foi realizada com dupla entrada, imediatamente após a coleta da informação, em planilhas do programa Excel (Microsoft Inc., Estados Unidos), de maneira tal que possibilitou a unificação entre os mesmos através de uma única variável identificadora da criança. Após o término da digitação, os dois bancos de dados foram cruzados com a utilização do aplicativo Validate do programa Epi Info v. 6.04b, possibilitando, assim, verificar a consistência dos dados e gerando o banco final que foi usado para análise estatística. Todas as fichas foram criticadas antes da digitação.

3.6 ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE INDICADORES BIOQUÍMICOS

O teste t-student foi utilizado para análise comparativa das concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico de acordo com o sexo, a idade e a suplementação com vitamina A das crianças. A identificação de diferenças nas prevalências das respectivas deficiências de micronutrientes foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson. Os Odds Ratio (OR), para avaliar o risco de ocorrência simultânea de deficiências de micronutrientes na presença de uma dessas deficiências, foram determinados por análise de regressão logística. As análises foram ajustadas para as variáveis, referidas às crianças, sexo, idade e suplementação com vitamina A. As análises de significância estatística foram realizadas por meio do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 16.0, considerando o nível de significância de 5%.

Foi utilizado o teste t-student para análise comparativa das concentrações médias de zinco sérico, hemoglobina e retinol sérico considerando a presença ou não de infecção subclínica. A identificação de diferenças na proporção de anemia, de DVA e de deficiência de zinco sérico na população total, na população sem infecção e após aplicação do fator de correção foi realizada através do teste de qui-quadrado de Pearson. Para comparar as concentrações médias de micronutrientes nesses três grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA). As análises de significância estatística foram realizadas por meio do pacote estatístico SPSS, versão 16.0, considerando o nível de significância de 5%.

Também foi usada análise da curva ROC (Curva de característica de operação do receptor ou *Receiver Operating Characteristic Curve*) para verificar a relação entre sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos do estado nutricional de zinco. Foram

determinados a área sob a curva ROC e os intervalos de confiança (IC95%). Na interpretação dos resultados, considera-se que quanto maior a área sob a curva ROC, maior o poder de discriminação do indicador para o diagnóstico da deficiência de zinco, não devendo o limite inferior do intervalo de confiança atingir 0,50⁸⁸. Para delimitar desempenho satisfatório do teste diagnóstico considerou-se área sob a curva ROC acima de 0,70⁸⁹. As análises de significância estatística foram realizadas por meio dos softwares Excel 2000 e R v2.10.0, sendo todas as conclusões tomadas ao nível de significância de 5%.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados oriundos desta pesquisa provêm dos resultados da pesquisa “Crescimento, desenvolvimento cognitivo e deficiências de micronutrientes: Perfil das crianças assistidas no Núcleo de Creches do Governo da Paraíba”, apreciada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, e protocolado sob o número 0021.0.133.000-09 (ANEXO). A coleta de dados das crianças e das mães foi realizada após consentimento formal das mães ou responsáveis, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

4 RESULTADOS

Artigo 1: O artigo intitulado “Anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco: avaliação nutricional de pré-escolares” foi elaborado de acordo com as normas de publicação do periódico escolhido: Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, para o qual foi encaminhado.

Anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco: avaliação nutricional de pré-escolares

Anemia, vitamin A deficiency and zinc deficiency: nutritional evaluation of preschool children

RESUMO

Objetivos: Estimar as prevalências isoladas e combinadas de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco em crianças pré-escolares. **Métodos:** Estudo transversal com crianças pré-escolares. Foram realizadas análises das concentrações médias de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico, de acordo com o sexo, a idade e a suplementação com vitamina A das crianças, bem como o risco de ocorrência simultânea de deficiências de micronutrientes na presença de uma dessas deficiências. **Resultados:** As crianças do sexo masculino apresentaram prevalências de deficiência de micronutrientes maiores do que aquelas observadas no sexo feminino, porém sem significância estatística. A anemia mostrou-se significativamente associada com a idade ($p < 0,01$). Crianças suplementadas previamente com vitamina A apresentaram maiores concentrações de retinol sérico do que crianças não suplementadas, efeito este não observado para as concentrações de hemoglobina nem de zinco sérico. O risco da hipovitaminose A e da anemia coexistirem foi maior na presença de algumas dessas deficiências do que na sua ausência, sendo o mesmo observado na análise da coexistência de deficiência de zinco e anemia, e de deficiência de vitamina A e de zinco. **Conclusões:** As elevadas prevalências de coexistência de carências nutricionais evidenciam a necessidade de fortalecer estratégias de intervenção nutricional.

Palavras-chave: Ferro. Vitamina A. Zinco. Criança.

ABSTRACT

Objectives: To estimate the isolated and combined prevalence of anemia, vitamin A deficiency and zinc deficiency in preschool children. **Methods:** Cross sectional study with preschool children. It was conducted analyses of the mean concentrations of hemoglobin, serum retinol and serum zinc, according to sex, age and vitamin A supplementation of children, as well as the risk of simultaneous occurrence of micronutrient deficiencies in the presence of one of these deficiencies. **Results:** The male children showed prevalence of micronutrient deficiency greater than those observed in female sex, but without statistical significance. Anemia was significantly associated with age ($p < 0.01$). Children previously supplemented with vitamin A had higher serum retinol concentrations than children not supplemented, however this effect was not observed for concentrations of hemoglobin or serum zinc. The risk of vitamin A deficiency and anemia coexist was higher in the presence of some of these deficiencies than in its absence, and the same being observed in the analysis of the coexistence of zinc deficiency and anemia, and vitamin A and zinc deficiencies. **Conclusions:** The high prevalence of coexisting nutritional deficiencies highlights the need to strengthen strategies for nutritional intervention.

Keywords: Iron. Vitamin A. Zinc. Child.

INTRODUÇÃO

As deficiências de ferro, zinco e vitamina A constituem um problema de saúde pública em diversos países em desenvolvimento,¹ atingindo percentuais elevados de grupos populacionais biologicamente vulneráveis, tais como as crianças.² Na infância, essas deficiências podem ocasionar problemas no crescimento e desenvolvimento, assim como distúrbios imunológicos que contribuem para o aumento da morbi-mortalidade infantil com ênfase nas doenças infecciosas.³

Evidências mostram que as deficiências de ferro, zinco e vitamina A frequentemente coexistem na população infantil.^{2, 4} Segundo Ferraz *et al.*,⁵ quando uma criança apresenta deficiência de um micronutriente, pode-se inferir o risco de ocorrência simultânea de outras carência nutricionais. Fatores etiológicos comuns e mecanismos subjacentes contribuem para a coexistência das deficiências de ferro, vitamina A e zinco.² As explicações sobre a associação entre ferro e vitamina A ainda apresentam incertezas, sendo atribuída, principalmente, à função da vitamina A na eritropoese, na prevenção de infecções e na absorção do ferro.⁶ No que se refere ao ferro e zinco, postula-se que a interação entre os mesmos parece estar relacionada à concorrência por uma via de absorção comum.⁷ Por sua vez, a carência de zinco pode prejudicar o transporte do retinol e ocasionar aumento das reservas hepáticas, com consequências negativas nas concentrações séricas de retinol.⁸ Além disso, a deficiência de zinco pode reduzir a absorção intestinal de retinol e vice-versa.^{5, 8}

Tendo por base que a coexistência de deficiências de micronutrientes exige um desenho e uma implementação de intervenções nutricionais conjuntas, o presente trabalho tem como

objetivo estimar as prevalências isoladas e combinadas de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco em crianças pré-escolares.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de desenho transversal com crianças na faixa etária dos 12 aos 72 meses assistidas nas creches da Secretaria de Estado do Desenvolvimento Humano do Governo da Paraíba. Funcionavam, na época do estudo, 45 creches estaduais em oito municípios: João Pessoa (30 creches, 2317 crianças beneficiadas), Campina Grande (9 creches, 621 crianças beneficiadas), além das cidades de Areia, Bayeux, Mamanguape, Itaporanga, Soledade e Umbuzeiro (cada uma delas com uma creche, 372 crianças beneficiadas).

O tamanho da amostra de estudo foi determinado pelo procedimento de amostragem para proporções, totalizando 282 crianças em valor corrigido para compensar eventuais perdas estimadas em 10%. Um tamanho amostral apropriado para cada estrato (João Pessoa, Campina Grande, outros municípios) foi considerado. Creches e crianças foram escolhidas de forma aleatória.

A coleta de sangue foi realizada por técnico de laboratório com experiência na coleta de sangue de crianças. Foram coletados, no máximo, 6 mL de sangue em cada criança, obtidos de uma veia do antebraço. As amostras utilizadas para a determinação das concentrações de retinol sérico foram envolvidas em papel alumínio. Para as amostras utilizadas para a determinação das concentrações de zinco sérico foram utilizados tubos a vácuo próprios para

análise de elementos traço (Vacutainer, tubos a vácuo transparentes “*trace free*”, Beckton Dickinson Inc, Lakes NJ, EUA).

Para avaliar o estado nutricional de ferro foi utilizada a medida de hemoglobina, através da realização do hemograma em contador automático. Foram consideradas anêmicas as crianças com concentrações de hemoglobina $< 11,0$ g/dL.⁹

Os níveis séricos de retinol foram determinados pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), de acordo com a metodologia descrita por Furr *et al.*¹⁰ A deficiência de vitamina A (DVA) foi definida por valores de retinol sérico $< 0,70$ $\mu\text{mol/L}$.¹¹

Os níveis séricos de zinco foram determinados mediante Espectrofotometria de Absorção Atômica de Chama,¹² considerando como deficientes as crianças com concentrações de zinco sérico < 65 $\mu\text{g/dL}$.¹³

A presença de processos infecciosos subclínicos foi controlada através da determinação da Proteína C-Reativa (PCR), por técnica imunoturbidimétrica, sendo concentrações $\geq 6,0$ mg/L utilizados para a identificação de infecção subclínica, segundo orientações do fabricante. Crianças com infecção subclínica foram excluídas das análises.

As determinações de hemoglobina e PCR foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba. As determinações dos níveis séricos de retinol foram realizadas no Centro de Investigações em Micronutrientes da Universidade Federal da Paraíba. As determinações dos níveis séricos de zinco foram realizadas no Instituto Hermes Pardini.

A digitação dos dados foi realizada com dupla entrada, após a coleta da informação, em planilhas do programa Excel (Microsoft Inc., Estados Unidos), de maneira tal que possibilitou a unificação entre os mesmos através de uma única variável identificadora da criança. Após o término da digitação, os dois bancos de dados foram cruzados com a utilização do aplicativo Validate do programa Epi Info v. 6.04b, possibilitando, assim, verificar a consistência dos dados e gerando o banco final que foi usado para análise estatística. Todas as fichas foram criticadas antes da digitação.

Foi utilizado o teste t-student para análise comparativa das concentrações médias de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico, considerando o sexo, a idade e a suplementação com vitamina A das crianças. A identificação de diferenças nas prevalências das respectivas deficiências de micronutrientes foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson. O Odds Ratio (OR) para avaliar o risco de ocorrência simultânea de deficiências de micronutrientes na presença de uma dessas deficiências, foi determinado por análise de regressão logística. As análises foram ajustadas para as variáveis referentes às crianças, sexo, idade e suplementação com vitamina A. As análises de significância estatística foram realizadas por meio do pacote estatístico SPSS, versão 16.0, considerando o nível de significância de 5%.

O projeto, a partir do qual foram gerados os dados do presente trabalho, foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, protocolado sob o número 0021.0.133.000-09. A coleta de dados das crianças e das mães foi realizada após consentimento informado das mães ou responsáveis. Uma vez com os

resultados, os pais foram contatados para esclarecimentos acerca do estado de saúde das crianças e correspondentes orientações nutricionais.

RESULTADOS

Do total de 282 crianças, registraram-se seis recusas e 12 perdas (problemas relacionados à coleta de sangue: sangue insuficiente ou hemólise das amostras). A presença de processos infecciosos subclínicos foi verificada em 24 crianças, excluídas das análises.

A tabela 1 mostra as prevalências de deficiências nutricionais e a distribuição das concentrações de micronutrientes, segundo o sexo, a faixa etária e a suplementação com vitamina A. Das 240 crianças avaliadas, 23,3% apresentaram deficiência de vitamina A, 15,4% estavam anêmicas e 13,8% apresentaram deficiência de zinco. As concentrações médias (DP) de retinol sérico, hemoglobina e zinco sérico foram de 0,87 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 0,29$), 11,60 g/dl ($\pm 1,10$) e 75,35 $\mu\text{g/dl}$ ($\pm 11,23$), respectivamente.

As crianças do sexo masculino (52,1%) apresentaram prevalências de deficiência de micronutrientes maiores do que aquelas observadas no sexo feminino, porém sem significância estatística ($p > 0,05$). A anemia mostrou-se significativamente associada com a idade ($p < 0,01$), sendo as crianças com idade entre 12-36 meses as mais afetadas. Crianças suplementadas previamente com vitamina A apresentaram maiores concentrações de retinol sérico do que crianças não suplementadas, efeito este não observado para as concentrações de hemoglobina nem de zinco sérico.

Na tabela 2 é apresentada a coexistência das deficiências de micronutrientes e o risco associado à presença da deficiência de um micronutriente. A maior proporção relacionada à coexistência da deficiência de micronutrientes observou-se entre a vitamina A e o ferro (5,8%). O risco da DVA e da anemia coexistirem foi 2,21 vezes (IC95% 1,03-4,84) maior no caso de DVA ou anemia do que na ausência dessas condições.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, as deficiências de micronutrientes vêm ganhando importância como problema de saúde pública em virtude das altas prevalências comparadas com as de macronutrientes, sendo consideradas fatores de risco à saúde e sobrevivência de grupos vulneráveis, em especial a população infantil.^{2,5}

Neste estudo, a prevalência de anemia de 15,4% pode ser considerada um problema de saúde pública leve, segundo os critérios adotados pela WHO (entre 5,0% e 19,9%).¹⁴ Esses achados estão em consonância com os resultados de estudos desenvolvidos com crianças no Rio de Janeiro (13,0%)¹⁵ e Minas Gerais (16,1%).¹⁶ Os dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança (PNDS),¹⁷ desenvolvida com crianças menores de cinco anos, revelaram índices de prevalência de anemia superiores aos do presente estudo, no que se refere à média nacional (20,9%) e às estimativas para a região Nordeste (25,5%).

A prevalência de DVA (23,3%) situou-se em patamares semelhantes àqueles descritos para crianças brasileiras menores de cinco anos (17,4%) e da região Nordeste (19,0%), segundo a PNDS¹⁷. De acordo com os critérios adotados pela WHO¹¹ de categorização da DVA como

problema de saúde pública severo ($\geq 20\%$), os resultados deste estudo são compatíveis com os descritos anteriormente em Sergipe (32,1%)¹⁸ e Alagoas (44,8%)¹⁹.

Em relação à deficiência de zinco, estudos realizados no Brasil apontam baixos níveis de zinco na população infantil,^{20, 21} assim como encontrado nesta pesquisa (13,8%). Ressalta-se que os dados de prevalência de deficiência de zinco no Brasil e no mundo, ainda são escassos. Tal fato está provavelmente relacionado às dificuldades técnicas para obtenção de um marcador biológico confiável.⁵

Vieira *et al.*,²² em pesquisa realizada em Pernambuco, com crianças menores de cinco anos, constataram uma tendência crescente nas concentrações médias de hemoglobina com o aumento da idade. Em adição, um estudo de revisão sistemática indicou a idade da criança entre os fatores estatisticamente associados à anemia ou diminuição da concentração de hemoglobina, com maior risco nas menores faixas etárias.²³ Neste estudo, de maneira similar, os níveis médios de hemoglobina diferiram estatisticamente de acordo com a idade, sendo observada uma menor média entre as crianças de 12-36 meses, em comparação ao grupo de pré-escolares com idade mais avançada. Considera-se que a maior ocorrência de anemia em crianças menores de 36 meses pode estar relacionada ao rápido ritmo de crescimento, a uma dieta de transição, que em geral é composta por alimentos com baixa biodisponibilidade de ferro, e a maior prevalência de doenças, como diarreia e infecções respiratórias.¹⁶

Por sua vez, não foi confirmada a tendência observada em certos estudos, de que as crianças de menor idade são mais vulneráveis à DVA²⁴ e à deficiência de zinco.²⁵ Em conformidade com os dados desta pesquisa, Chen *et al.*²⁶ não observaram diferenças estatísticas

significantes entre a idade das crianças e os níveis séricos de retinol e zinco, em estudo realizado no Ceará, com indivíduos na faixa etária dos dois aos 97 meses.

Em relação à suplementação com vitamina A, em consonância com os resultados desta pesquisa, um estudo realizado no Piauí com crianças de 36 a 83 meses, mostrou uma associação positiva entre os níveis de retinol sérico e a suplementação prévia com vitamina A.³³ No entanto, embora alguns autores mostrem que a vitamina A beneficia o estado nutricional de ferro¹⁴ e zinco,¹ não foram observadas associações estatísticas significativas entre a suplementação com vitamina A e os indicadores do estado nutricional desses micronutrientes nas crianças deste estudo.

No tocante à coexistência de carências nutricionais, assim como observado para a população deste estudo, diferentes autores relataram a ocorrência simultânea de deficiências de vitamina A e ferro e/ou zinco na população infantil, em pesquisas realizadas no Brasil¹⁵ e em outros países da América Latina como Venezuela,²⁷ Colômbia²⁸ e Honduras.⁴ Estudos realizados na África do Sul²⁹ e Indonésia² também relatam a coexistência de carências nutricionais na infância.

No presente estudo, a chance da coexistência de deficiência de micronutrientes foi maior entre a DVA e a anemia. Dijkhuizen *et al.*,² ao investigarem a coexistência de carências nutricionais em crianças na Indonésia, constataram que as crianças com DVA apresentaram 2,9 vezes mais chance de desenvolver deficiência de zinco e um risco 2,5 maior de anemia, quando comparadas às crianças sem deficiência vitamínica. Na África do Sul, Oelofse *et al.*²⁹ observaram uma maior coexistência de deficiências de zinco e ferro em relação à proporção

de crianças que apresentavam DVA associada à deficiência de zinco e DVA e deficiência de zinco concomitantemente.

A ocorrência simultânea dessas carências nutricionais, mais frequentemente verificada em crianças de países em desenvolvimento, pode ser atribuída à presença de fatores etiológicos comuns. As carências nutricionais compartilham um contexto de pobreza, baixos níveis de educação e outros fatores sociais desfavoráveis, os quais estão associados à insegurança alimentar nas famílias, cuidados maternos e infantis inadequados, insuficiência dos serviços de saúde e um meio ambiente insalubre.⁴ O aumento das necessidades orgânicas de micronutrientes decorrente do acelerado crescimento infantil também pode contribuir para a ocorrência de *déficit* nutricional.^{5, 30} Considera-se ainda que as interações metabólicas entre o ferro, a vitamina A e o zinco podem contribuir para a ocorrência de carências nutricionais múltiplas na população na medida em que a deficiência de um desses nutrientes pode prejudicar a utilização dos demais pelo organismo humano.¹

De modo geral, os resultados desta pesquisa apontam elevadas prevalências de deficiências de micronutrientes em crianças pré-escolares. A contribuição destes micronutrientes no crescimento, desenvolvimento e na condição de saúde é unânime. Chama a atenção a persistência desses problemas, apesar da deficiência de vitamina A e anemia, por exemplo, serem prioridades na agenda de pesquisa na área de nutrição por longas décadas, além dos programas desenvolvidos para o controle. A ocorrência de fatores socioeconômicos desfavoráveis que dificultam o acesso da população a práticas alimentares adequadas, capazes de suprir as necessidades orgânicas de nutrientes específicos, soma-se a vulnerabilidade biológica, no desencadeamento de complicações oriundas da fome oculta com prejuízos físicos, mentais, cognitivos e substanciais custos financeiros e sociais.

As elevadas prevalências de deficiência nutricional e a coexistência de carências nutricionais na população infantil evidenciam a necessidade de fortalecer estratégias de intervenção que visem à qualidade da dieta e modificação das práticas alimentares. Neste contexto, ressalta-se a importância das ações de suplementação alimentar, de fortificação dos alimentos e das medidas educativas.

REFERÊNCIAS

1. Silva LSV, Thiapó AP, Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007; 7(3): 237-44.
2. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Muherdiyantiningsih, Muhilal. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:786-91.
3. Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development. *Indian J Pediatr* 2004; 71(1): 59-62.
4. Albalak R, Ramakrishnan U, Stein AD, Van der Haar F, Haber MJ, Dirk Schroeder, *et al.* Co-Occurrence of Nutrition Problems in Honduran Children. *J Nutr* 2000; 130: 2271-3.
5. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr. AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, *et al.* Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. *J Pediatr (Rio J.)* 2007; 83 (6): 512-7.
6. Pereira Netto M, Priore SE, Franceschini SCC. Interação entre vitamina A e ferro em diferentes grupos populacionais. *Rev bras saúde matern infant* 2007; 7 (1): 15-22.
7. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(Supl): S442-6.

8. Christian P, West KP Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 435–41.
9. De Maeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Prévenir et combattre l'anémie ferriprive dans le cadre des soins de santé primaires. Genève: OMS; 1991.
10. Furr HC, Tanumihardjo SA, Olson JA. Training Manual for assessing vitamin A status by use the modified relative dose response assays. Sponsored by the USAID Vitamin A Field Support. Washington: IVACG; 1992.
11. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: WHO; 2009.
12. Sandstrom B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. *Food Nutr Bull* 2001; 22: 133-7.
13. International Zinc Nutrition Consultative Group. Avaliando os níveis de zinco na população através da concentração de zinco no soro. Relatório Técnico n. 2; 2007.
14. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-1995: WHO Global Database on Anaemia. Geneva: Geneva: WHO; 2008.
15. Borges CVD, Veiga APB, Barroso GS, Jesus EFO, Serpa RFB, Moreira, S, *et al.* Associação entre concentrações séricas de minerais, índices antropométricos e ocorrência de diarreia entre crianças de baixa renda da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev Nutr* 2007; 20(2): 159-69.
16. Camillo CC, Amancio OMS, Vitale MSS, Braga JAP, Juliano Y. Anemia ferropriva e estado nutricional de crianças de creches de Guaxupé. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54 (2): 154-9.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

18. Martins MC, Santos LMP, Assis AMO. Prevalência da hipovitaminose A em pré-escolares no Estado de Sergipe, 1998. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(4): 537-42.
19. Vasconcelos AMA, Ferreira HS. Prevalência de hipovitaminose A em crianças da região semi-árida de Alagoas (Brasil), 2007. *ALAN* 2009; 59 (2): 152-8.
20. Beinner MA, Menezes MABC, Silva JBB, Amorim FR, Jansen AK, Lamounier JA. Zinco plasmático e zinco capilar, antropometria e consumo alimentar de crianças em uma região rural do Brasil. *Rev Nutr* 2010; 23 (1): 75-83.
21. Costa GA, Marreiro D, Eulálio JM, Neto JM, Amorim AC, Nogueira AM, *et al.* Erythrocytary zinc and the infant growth profile in northeast Brazil. *Bio Trace Elem Res* 2008; 126 (Supl 1): S15-20.
22. Vieira ACF, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lóla MMF, Silva SMM *et al.* Avaliação do estado nutricional de ferro e anemia em crianças menores de 5 anos de creches públicas. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2007; 83(4): 370-6.
23. Leal LP, Osório MM. Fatores associados à ocorrência de anemia em crianças menores de seis anos: uma revisão sistemática dos estudos populacionais. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2010; 10(4): 417-39.
24. Paiva AA, Rondó PHC, Gonçalves-Carvalho CMR, Illison VK, Pereira JA, Vaz-de-Lima LRA, *et al.* Prevalência de deficiência de vitamina A e fatores associados em pré-escolares de Teresina, Piauí, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22 (9): 1979-87.
25. Villalpando S, García-Guerra A, Ramírez-Silva CI, Mejía-Rodríguez F, Matute G, Shamah-Levy T, *et al.* Iron, zinc and iodide status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years of age. A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex* 2003; 45 Supl 4:S520-9.

26. Chen P, Soares AM, Lima AAM, Gamble MV, Schorling JB, Conway M, *et al.* Association of vitamin A and zinc status with altered intestinal permeability: analyses of cohort data from northeastern Brazil. *J Health Popul Nutr.* 2003; 21(4): 309-15.
27. Castejon HV, Ortega P, Amaya D, Gomez G, Leal J, Castejon OJ. Co-existence of anemia, vitamin A deficiency and growth retardation among children 24-84 months old in Maracaibo, Venezuela. *Nutr Neurosci* 2004; 7(2): 113-9.
28. Poveda E, Cuartas A, Guarín S, Forero Y, Villarreal E. Estado de los micronutrientes hierro y vitamina A, factores de riesgo para las deficiencias y valoración antropométrica en niños preescolares del municipio de Funza, Colombia. *Biomédica* 2007; 27(1): 76-93.
29. Oelofse A, Van Raaij JMA, Benadé AJ, Dhansay MA, Tolboom JJ, Hautvast JG. Disadvantaged black and coloured infants in two urban communities in the Western Cape, South Africa differ in micronutrient status. *Public Health Nutrition* 2002; 5(2): 289-94.
30. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Carências de Micronutrientes. *Cadernos de Atenção Básica*, n. 20. Brasil: Ministério da Saúde; 2007.

Tabela 1. Indicadores do estado nutricional de vitamina A, ferro e zinco em crianças pré-escolares segundo sexo, idade e suplementação com vitamina A. Paraíba, 2009.

Indicadores	Sexo		Idade (meses)		Suplementação com vitamina A		Total (n=240)
	Masculino	Feminino	12-36	37-72	Sim	Não	
	(n=125)	(n=115)	(n=53)	(n=187)	(n=175)	(n=65)	
Retinol sérico ($\mu\text{mol/L}$) ¹	0,85±0,31	0,89±0,28	0,85±0,26	0,88±0,30	0,96±0,31*	0,86±0,30	0,87±0,29
Proporção < 0,7 $\mu\text{mol/L}$ (%)	23,8	22,8	22,6	23,5	21,7**	27,7	23,3
Hemoglobina (g/dL) ¹	11,60±1,13	11,70±1,01	11,30±1,10*	11,70±1,10	11,96±0,78	11,68±1,03	11,60±1,10
Proporção < 11,0g/dL (%)	16,7	14,0	34,0**	10,2	14,8	16,9	15,4
Zinco sérico (ug/dL) ¹	76,70±11,40	74,10±11,40	75,50±11,60	75,20±11,10	76,68±11,51	75,58±11,13	75,35±11,23
Proporção < 65ug/dL (%)	15,9	11,4	17,0	12,8	13,1	15,4	13,8

¹ Média±Desvio Padrão.

* $p < 0,01$ (teste *t*-student).

** $p < 0,05$ (teste qui-quadrado de Pearson).

Tabela 2. Ocorrência simultânea de deficiências de micronutrientes em crianças pré-escolares: Prevalências e Odds Ratio da coexistência na presença de deficiência de um micronutriente. Paraíba, 2009.

	Proporção (%)	Odds Ratio (IC95%) *	Odds Ratio (IC95%) †
Retinol sérico < 0,7µmol/L + Hemoglobina < 11,0g/dL (%)	5,8	2,12 (0,98-4,57)	2,21 (1,03-4,84)
Retinol sérico < 0,7µmol/L + Zinco sérico < 65ug/dL (%) (%)	2,6	1,62 (0,62-1,71)	1,64 (0,66-1,76)
Zinco sérico < 65ug/dL (%) + Hemoglobina < 11,0g/dL (%)	2,4	1,94 (0,73-2,64)	1,79 (0,63-2,54)

IC95% = *intervalo de confiança de 95%*.

* *Odds Ratio bruta.*

† *Odds Ratio ajustada para o sexo e idade da criança, assim como a suplementação com vitamina A.*

Artigo 2: O artigo intitulado “Influência de processos infecciosos subclínicos sobre marcadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes” foi elaborado de acordo com as normas de publicação do periódico escolhido: Revista de Nutrição, para o qual foi encaminhado.

Influência de processos infecciosos subclínicos sobre marcadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes

Influence of subclinical infectious processes on biochemical markers of micronutrient status

Micronutrientes e infecção subclínica

Micronutrients and subclinical infection

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da infecção subclínica nas concentrações de retinol sérico, zinco sérico e hemoglobina e nas prevalências das respectivas carências nutricionais. **Métodos:** Foram analisadas as concentrações de zinco sérico, hemoglobina e retinol sérico considerando a presença/ausência de infecção subclínica, bem como comparando os resultados entre a população total, a população com as concentrações corrigidas e o grupo de crianças sem infecção subclínica. As prevalências de anemia, deficiência de vitamina A e deficiência de zinco também foram comparadas nesses três grupos. A Proteína C-Reativa foi utilizada como marcador de infecção subclínica. **Resultados:** As crianças com infecção subclínica apresentaram concentrações médias de retinol sérico e de zinco sérico significativamente menores do que aquelas sem infecção. Contudo, para a hemoglobina não foi observada significância estatística. Apesar da ausência de significância estatística, as prevalências de *déficit* nutricional na população total foram superiores às encontradas na população sem infecção e após a aplicação do fator de correção. **Conclusões:** Os dados desta pesquisa mostram a importância de se avaliar o efeito da infecção subclínica no estado nutricional de micronutrientes a fim de gerar dados fidedignos.

Termos de indexação: Ferro. Vitamina A. Zinco. Infecção. Criança.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the influence of subclinical infection on concentrations of serum retinol, serum zinc and hemoglobin and in the respective prevalence of nutritional deficiencies. **Methods:** It was evaluated the concentrations of serum zinc, hemoglobin and serum retinol considering the presence/absence of subclinical infection, as well as comparing the results between the total population, the population with corrected concentrations and the group of children without subclinical infection. The prevalence of anemia, vitamin A deficiency and zinc deficiency were also compared in these three groups. The C-reactive protein was used as a marker of subclinical infection. **Results:** Children with subclinical infection showed mean concentrations of serum retinol and serum zinc significantly lower than those without infection. However, for hemoglobin there was no statistical significance. Despite the lack of statistical significance, the prevalences of nutritional deficit in the total population were higher than those found in the population without infection and after applying the correction factor. **Conclusions:** Data from this study show the importance of evaluating the effect of subclinical infection on nutritional status of micronutrients in order to generate reliable data.

Indexing terms: Iron. Vitamin A. Zinc. Infection. Child.

INTRODUÇÃO

A incidência de doenças infecciosas na população infantil constitui um grave problema de saúde nos países em desenvolvimento, particularmente nas regiões onde as condições de saneamento são insatisfatórias, as prevalências de *déficit* nutricional são elevadas e a oferta de tratamentos é inadequada; de modo que a soma desses fatores contribui para o aumento da severidade e da duração das infecções¹.

Os processos infecciosos, incluindo aqueles de caráter subclínico, podem prejudicar o estado nutricional. Tal fato pode estar relacionado à diminuição do consumo alimentar decorrente da redução de apetite, a perdas metabólicas de nutrientes pela urina, a prejuízos na absorção de nutrientes e ao aumento dos requerimentos de nutrientes decorrentes do estado febril². Indicadores do estado nutricional de micronutrientes também podem ser afetados pela resposta de fase aguda na vigência de infecções subclínicas, não refletindo adequadamente o estado nutricional do indivíduo³.

O ferro, constituinte fundamental da hemoglobina⁴, pode ter seus níveis sanguíneos reduzidos na vigência de um processo infeccioso subclínico⁵. Estudos mostram que a resposta de fase aguda eleva os níveis de ferritina e reduz as concentrações de transferrina^{3, 5}, podendo haver, por consequência, um aumento da retenção do ferro nos estoques e um comprometimento do transporte desse mineral no organismo⁴.

Os processos infecciosos subclínicos podem, ainda, prejudicar a síntese da Proteína de Ligação do Retinol (RBP – *Retinol Binding Protein*), ocasionando diminuição nas concentrações séricas de retinol na presença de reservas hepáticas adequadas⁶.

Em relação ao zinco, os mecanismos que influenciam a redução de suas concentrações séricas ainda não estão totalmente elucidados. Contudo, experimentos realizados em animais mostram que a incubação isolada de hepatócitos com Interleucina-1 aumenta a transcrição de metalotioneína⁵, uma proteína que parece estar envolvida nos processos de armazenamento e de captação de zinco⁷.

Considerando a vulnerabilidade a processos infecciosos e carências nutricionais da população infantil, a análise da influência da infecção subclínica nas concentrações de micronutrientes adquire relevância especial neste grupo populacional^{6, 8}.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a influência da infecção subclínica nas concentrações de retinol sérico, zinco sérico e hemoglobina e nas prevalências das respectivas carências nutricionais.

MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido em creches da Secretaria de Estado do Desenvolvimento Humano do Governo da Paraíba, com crianças na faixa etária dos 12 aos 72 meses. Funcionavam, na época do estudo, 45 creches em bairros distintos das cidades beneficiadas, as quais estão situadas, geralmente, em áreas carentes que abrigam crianças de famílias de baixa renda (recebem uma renda familiar entre um e dois salários mínimos). O benefício está presente em oito municípios paraibanos: João Pessoa (30 creches), Campina Grande (9 creches), além das cidades de Areia, Bayeux, Mamanguape, Itaporanga, Soledade e Umbuzeiro (cada uma delas com uma creche). Ao todo, 3310 crianças são beneficiadas, das quais 2317 no município de João Pessoa, 621 no município de Campina Grande e 372 nos outros municípios.

Foi selecionada uma amostra probabilística de creches da Secretaria de Estado do Desenvolvimento Humano do Governo da Paraíba, utilizando-se um procedimento de amostragem em duas etapas. Para garantir a representatividade dos municípios, o sistema de referência para a primeira etapa de amostragem foi ordenado segundo estratos (João Pessoa, Campina Grande, outros municípios), possibilitando a obtenção de um tamanho amostral apropriado para cada estrato. Considerou-se também o porte da creche (número de crianças por creche). Na segunda etapa, foram sorteadas, nas 14 creches selecionadas de forma aleatória na primeira etapa, as crianças a serem avaliadas. O tamanho da amostra de estudo foi determinado pelo procedimento de amostragem para proporções:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

onde N é o total da população, $Z_{\alpha}^2 = 1.962$ (se a confiança é do 95%), p é a proporção esperada, $q = 1 - p$, d é a precisão arbitrária (erro de estimação). Considerou-se $p=7,0\%$ (média do *déficit* de estatura no Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança⁹) e $d=3\%$, totalizando 256 crianças. Esse valor foi corrigido em 10% para compensar eventuais perdas, ficando

estabelecida a amostra de 282 crianças que foram escolhidas de forma aleatória no momento do trabalho de campo.

A coleta de dados foi realizada nas creches, de forma transversal, em 2009. Os dados relativos ao sexo e a idade das crianças foram obtidos a partir de questionário específico, aplicado com a mãe da criança.

A coleta de sangue foi realizada por técnico de laboratório com experiência na coleta de sangue de crianças. Foram coletados, no máximo, 6 mL de sangue em cada criança, obtidos de uma veia do antebraço. As amostras utilizadas para a determinação das concentrações de retinol sérico foram envolvidas em papel alumínio. Para as amostras utilizadas para a determinação das concentrações de zinco sérico foram utilizados tubos a vácuo próprios para análise de elementos traço (Vacutainer, tubos a vácuo transparentes “*trace free*”, Beckton Dickinson Inc, Lakes NJ, EUA).

Para avaliar o estado nutricional de ferro foi utilizada a medida de hemoglobina, através da realização do hemograma em contador automático. Foram consideradas anêmicas as crianças com concentrações de hemoglobina $< 11,0$ g/dL¹⁰.

Os níveis séricos de retinol foram determinados pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), de acordo com a metodologia descrita por Furr *et al*¹¹. A deficiência de vitamina A (DVA) foi definida por valores de retinol sérico $< 0,70$ $\mu\text{mol/L}$ ¹².

Os níveis séricos de zinco foram determinados mediante Espectrofotometria de Absorção Atômica de Chama¹³, considerando como deficientes as crianças com concentrações de zinco sérico < 65 $\mu\text{g/dL}$ ¹⁴.

A presença de processos infecciosos subclínicos foi controlada através da determinação da Proteína C-Reativa (PCR), por técnica imunoturbidimétrica, sendo concentrações $\geq 6,0$ mg/L utilizados para a identificação de infecção subclínica, segundo orientações do fabricante.

As determinações de hemoglobina e PCR foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba, e as determinações dos níveis séricos de retinol e zinco foram realizadas no Centro de Investigações em Micronutrientes da Universidade Federal da Paraíba e no Instituto Hermes Pardini, respectivamente.

Para analisar o efeito da infecção subclínica nas concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico, assim como nas prevalências das deficiências nutricionais, foram comparados os valores obtidos na população total, na população total controlando ou corrigindo a influência da infecção subclínica nas concentrações de micronutrientes com a utilização de um fator de correção e na população após excluídos os indivíduos com infecção subclínica. Estas estratégias foram anteriormente adotadas em outros países^{3, 6, 14-16}.

A utilização do fator de correção consiste na tentativa de normalizar a média das concentrações de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico do grupo de crianças com infecção subclínica. Para isso, foram calculadas as médias geométricas das concentrações de hemoglobina, retinol e zinco nas crianças com e sem infecção, multiplicando as concentrações do micronutriente em questão das crianças com infecção por uma constante que faz com que a média geométrica da concentração no grupo com infecção torne-se equivalente ao grupo sem infecção. Em seguida, foi relatada a proporção de crianças com níveis corrigidos de hemoglobina, retinol sérico e zinco sérico inferiores a 11,0 g/dL, 0,70 µml/L e 65 µg/dL, respectivamente¹⁷.

A digitação dos dados foi realizada com dupla entrada, após a coleta da informação, em planilhas do programa Excel (Microsoft Inc., Estados Unidos), de maneira tal que possibilitou a unificação entre os mesmos através de uma única variável identificadora da criança. Após o término da digitação, os dois bancos de dados foram cruzados com a utilização do aplicativo Validate do programa Epi Info v. 6.04b, possibilitando, assim, verificar a consistência dos dados e gerando o banco final que foi usado para análise estatística. Todas as fichas foram criticadas antes da digitação.

Foi utilizado o teste *t-student* para análise comparativa das concentrações médias de zinco sérico, hemoglobina e retinol sérico considerando a presença ou não de infecção subclínica. A identificação de diferenças na proporção de anemia, de DVA e de deficiência de zinco sérico na população total, na população sem infecção e após aplicação do fator de correção foi realizada através do teste de qui-quadrado de Pearson. Para comparar as concentrações médias de micronutrientes nesses três grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA). As análises de significância estatística foram realizadas por meio do pacote estatístico SPSS, versão 16.0, considerando o nível de significância de 5%.

O projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, protocolado sob o número 0021.0.133.000-09. A coleta de dados das crianças e das mães foi realizada após consentimento informado das mães ou responsáveis. Uma vez com os resultados, os pais foram contatados para esclarecimentos acerca do estado de saúde das crianças e correspondentes orientações nutricionais.

RESULTADOS

Do total de 282 crianças, registraram-se seis recusas e 12 perdas. Para as análises da influência da infecção subclínica nas prevalências das deficiências nutricionais são utilizados os dados das crianças que tiveram todos os parâmetros bioquímicos avaliados ($n = 215$). Das crianças avaliadas, 10,2% ($n = 22$) apresentaram infecção subclínica; enquanto que 89,8% ($n = 193$) apresentaram valores de PCR na faixa de normalidade.

As crianças com infecção subclínica apresentaram concentrações de retinol sérico e de zinco sérico significativamente menores do que aquelas sem infecção ($p < 0,05$). Em contrapartida, não foi observada associação estatística significativa entre as médias de hemoglobina e os valores de PCR ($p = 0,3909$) (Tabela 1).

A tabela 2 apresenta as concentrações médias dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes e as prevalências de deficiências nutricionais na população total (com e sem infecção), na população sem infecção e após aplicação do fator de correção. Apesar da ausência de significância estatística, os valores médios de retinol sérico, hemoglobina e zinco sérico na população total foram inferiores àqueles observados na população sem infecção e após a aplicação do fator de correção. Por sua vez, os índices de prevalência de DVA, anemia e deficiência de zinco na população total foram superiores àqueles encontrados na população sem infecção e após a aplicação do fator de correção, não sendo verificadas associações estatísticas significativas entre as variáveis.

DISCUSSÃO

Muitos esforços têm sido despendidos para identificar indicadores do estado nutricional de micronutrientes que não sejam afetados pela resposta de fase aguda, porém com êxito limitado. Dessa forma, a literatura passou a considerar como

abordagem alternativa a importância de mensurar os efeitos da resposta de fase aguda sobre diferentes indicadores do estado nutricional de micronutrientes³.

Neste estudo, ao analisar os efeitos da infecção subclínica sobre as concentrações dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes, não foi verificada associação estatística entre os níveis de PCR e os valores médios de hemoglobina, assim como descrito por outros autores^{3, 18}. No entanto, as crianças com infecção subclínica apresentaram concentrações médias de retinol e zinco séricos significativamente mais baixas do que aquelas sem infecção, sendo resultados similares relatados em estudos realizados com crianças nas Ilhas Marshall¹⁷ e na Indonésia³.

De acordo com Thurnham⁵, a resposta de fase aguda pode promover alterações nas concentrações de alguns micronutrientes, fazendo com que alguns indicadores laboratoriais não reflitam o real estado nutricional de ferro, vitamina A e zinco na população. Tal fato pode comprometer a fidedignidade dos dados de prevalência de anemia, DVA e deficiência de zinco, assim como o êxito dos programas de combate as carências nutricionais, haja vista que essas informações são úteis no direcionamento de ações e recursos para aquelas populações nas quais as estratégias de intervenção se fazem realmente necessárias.

Nesse contexto, o presente estudo realizou uma análise comparativa entre as médias de retinol sérico, hemoglobina e zinco sérico na população total (com e sem infecção), na população sem infecção subclínica e após aplicação do fator de correção, não sendo observadas associações estatísticas significativas entre as variáveis. Weiringa *et al.*³, ao estudar crianças da Indonésia, observaram que as concentrações de retinol e de zinco mostraram-se mais baixas nas crianças com PCR e/ou alfa-1-glicoproteína ácida elevadas, quando comparadas com a população total e com os indivíduos com concentrações normais de proteínas de fase aguda. Por sua vez, as concentrações de hemoglobina foram similares entre os grupos de estudo.

As correlações entre os índices de prevalência de DVA, anemia e deficiência de zinco na população total (com e sem infecção), na população sem infecção subclínica e após aplicação do fator de correção também não mostraram significância estatística. Ao comparar estes resultados com outros estudos, observou-se que, em pesquisa realizada nas Ilhas Marshall, com crianças de 1-5 anos, a exclusão das crianças com valores de PCR e/ou de alfa-1-glicoproteína ácida acima da normalidade, reduziu os índices de prevalência de DVA e anemia de 58,7% e 37,7% para 52,0% e 31,7%,

respectivamente. Além disso, após o “ajuste” das concentrações de retinol pelas proteínas de fase aguda, o índice de prevalência de DVA reduziu de 58,7% para 47,0% ($p=0,08$)¹⁷. Outro estudo realizado na Indonésia aponta que, em comparação com a população total, as prevalências de DVA e deficiência de zinco foram maiores nas crianças com concentrações elevadas de PCR e/ou alfa-1-glicoproteína ácida elevadas, e mais reduzidas nas crianças com valores de proteínas de fase aguda normais. Em relação à anemia, a população total apresentou maior prevalência de *déficit* nutricional do que o grupo de crianças com concentrações elevadas de PCR ou ambas as proteínas; enquanto que os indivíduos com níveis normais de proteínas de fase aguda apresentaram índice menor de anemia quando comparadas ao total de crianças³.

O estudo da relação entre infecção subclínica e estado nutricional é bastante complexo. Tal dificuldade está relacionada, sobretudo, à falta de um indicador adequado para detectar a presença de processos infecciosos em um estágio no qual a infecção ainda não emite sinais e sintomas; porém, já se tem uma resposta de fase aguda instalada, capaz de promover alterações metabólicas importantes, tais como as observadas no metabolismo do ferro, da vitamina A e do zinco.

Neste estudo, a PCR foi utilizada como indicador da presença de infecção subclínica. Esta proteína age ligando-se à superfície dos microorganismos e ativando o sistema complemento, responsável pela destruição do agente invasor¹⁹. A concentração plasmática desta proteína aumenta rápido, em aproximadamente 5 horas após o início do processo infeccioso⁶, sendo considerada a principal proteína de fase aguda²⁰. Contudo, a PCR não é um marcador específico e suas concentrações podem sofrer alterações não apenas na vigência de um processo infeccioso, mas também na presença de doenças com resposta inflamatória²¹. Sendo assim, os dados desta pesquisa devem ser interpretados com cautela, visto que a inespecificidade desse indicador pode influenciar os resultados das análises. Desse modo, fica evidente a necessidade de novos indicadores que confirmem maior precisão na detecção de processos infecciosos subclínicos e na avaliação do efeito desses processos sobre as concentrações de micronutrientes, gerando dados de prevalência mais condizentes com real estado nutricional da população.

CONCLUSÕES

Os dados desta pesquisa mostram a importância de se avaliar o efeito da infecção subclínica no estado nutricional de micronutrientes. Tal fato contribuirá para a obtenção de dados mais fidedignos sobre as deficiências de micronutrientes, assim como para o êxito de programas de intervenção, na medida em que permite direcionar recursos humanos e materiais para regiões com altas prevalências ou com elevado risco de *déficit* nutricional. Diante da escassez de dados, ressalta-se ainda a necessidade de novos estudos que permitam uma maior compreensão dos efeitos da infecção subclínica sobre as concentrações de micronutrientes.

REFERÊNCIAS

1. Borges CVD, Veiga APB, Barroso GS, Jesus EFO, Serpa RFB, Moreira, S, *et al.* Associação entre concentrações séricas de minerais, índices antropométricos e ocorrência de diarreia entre crianças de baixa renda da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev Nutr* 2007; 20(2): 159-69.
2. Scrimshaw NS. Historical Concepts of Interactions, Synergism and Antagonism between Nutrition and Infection. *J Nutr* 2003; 133(1): 316–21.
3. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, Northrop-Clewes CA, Muhilal. Estimation of the effect of the acute phase response on indicators of micronutrients status in Indonesian infants. *J Nutr* 2002; 132 (10): 3061-6.
4. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e práticas. São Paulo: Atheneu; 2004.
5. Thurnham DI. Micronutrients and immune function: some recent developments. *Am J Clin Pathol* 1997; 50 (11): 887-91.
6. Thurnham DI, Mburu AS, Mwaniki DL, De Wagt A. Micronutrients in childhood and the influence of subclinical inflammation. *Proc Nutr Soc* 2005; 64 (4): 502-9.
7. Koury JC, Donangelo CM. Homeostase de cobre e atividade física. *Revista de Educação Física* 2007; (136): 47-56.

8. Silva LSV, Thiapó AP, Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007; 7 (3): 237-44.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
10. De Maeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Prévenir et combattre l'anémie ferriprive dans le cadre des soins de santé primaires. Genève: OMS; 1991.
11. Furr HC, Tanumihardjo SA, Olson JA. Training Manual for assessing vitamin A status by use the modified relative dose response assays. Sponsored by the USAID Vitamin A Field Support. Washington: IVACG; 1992.
12. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: WHO; 2009.
13. Sandstrom B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. *Food Nutr Bull* 2001; 22: 133-7.
14. International Zinc Nutrition Consultative Group. Avaliando os níveis de zinco na população através da concentração de zinco no soro. Relatório Técnico n. 2; 2007.
15. Thurnham DI, McCabe GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 2052-8.
16. Verhoef H, West CE, Ndeto P, Burema J, Beguin Y, Kok FJ. Serum transferrin receptor concentration indicates increased erythropoiesis in Kenyan children with asymptomatic malaria. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (6): 767-75.
17. Maqsood M, Dancheck B, Gamble MV, Palafox NA, Rickes MO, Brinad E, *et al.* Vitamin A deficiency and inflammatory markers among preschool children in the Republic of the Marshall Islands. *Nutr J* 2004; 3: 21-7.

18. Carvalho AGC, Lira PIC, Barros MFA, Aléssio MLM, Lima MC, Carbonneau MA, *et al.* Diagnosis of iron deficiency anemia in children of Northeast Brazil. *Rev Saude Publica* 2010; 44(3): 513-9.
19. Jawetz E, Levinson W. *Microbiologia Médica e Imunologia*. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
20. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(4): 301-8.
21. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Revisão sistemática e metanálise sobre o valor preditivo da proteína C-reativa em infecção pós-operatória. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45(6): 1488-94.

Tabela 1. Concentrações médias dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes em crianças pré-escolares estratificadas pela infecção subclínica. Paraíba, 2009.

Indicadores	Crianças sem infecção subclínica (PCR < 6 mg/L) (n=193)	Crianças com infecção subclínica (PCR ≥ 6 mg/L) (n=22)	p*
Retinol sérico ($\mu\text{mol/L}$)	0,9 \pm 0,3	0,7 \pm 0,3	0,0051
Hemoglobina (g/dL)	11,7 \pm 1,0	11,5 \pm 1,5	0,3909
Zinco sérico ($\mu\text{g/dL}$)	76,9 \pm 13,1	69,8 \pm 9,6	0,0066

Valores das concentrações de micronutrientes expressos em Média \pm Desvio Padrão.

* *t-student*.

Tabela 2. Concentrações médias dos indicadores do estado nutricional de micronutrientes em crianças pré-escolares e prevalências das deficiências nutricionais na população total, na população sem infecção e após aplicação do fator de correção. Paraíba, 2009.

	População total (n=215)	População sem infecção (n=193)	Após fator de correção (n=215)	p*
Retinol sérico ($\mu\text{mol/L}$)	0,86 \pm 0,28	0,88 \pm 0,28	0,88 \pm 0,28	0,7654
Proporção < 0,7 $\mu\text{mol/L}$ (%)	25,12	24,35	24,19	0,9720
Hemoglobina (g/dL)	11,72 \pm 1,09	11,74 \pm 1,03	11,74 \pm 1,09	0,9663
Proporção < 11,0g/dL (%)	18,14	15,54	17,21	0,7811
Zinco sérico (ug/dL)	76,18 \pm 12,95	76,91 \pm 13,1	76,81 \pm 12,84	0,8218
Proporção < 65ug/dL (%)	15,81	15,03	15,35	0,9756

Valores das concentrações de micronutrientes expressos em Média \pm Desvio Padrão.

* ANOVA para comparação de médias e qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções.

Artigo 3: O artigo intitulado “Desempenho de indicadores no diagnóstico da deficiência de zinco” foi elaborado de acordo com as normas de publicação do periódico escolhido: Revista Brasileira de Epidemiologia, para o qual foi encaminhado.

Desempenho de indicadores no diagnóstico da deficiência de zinco

Indicators performance in the diagnosis of zinc deficiency

RESUMO

Objetivo: Examinar o desempenho do diagnóstico da deficiência de zinco, considerando os marcadores zinco sérico e zinco no cabelo. **Métodos:** Estudo transversal desenvolvido com 170 crianças na faixa etária dos 12 aos 72 meses. A análise da Curva Característica de Operação do Receptor foi utilizada para identificar a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte para o diagnóstico da deficiência de zinco no soro e no cabelo. Verificou-se ainda a significância estatística da área sob a curva entre as concentrações dos indicadores bioquímicos do estado nutricional relativo ao zinco. O intervalo de confiança utilizado foi de 95%. **Resultados:** O ponto de corte apontado como ótimo para o zinco no soro foi de 75,5 µg/dL (sensibilidade de 82% e especificidade de 52%), com uma área sob a curva de 0,621, sem significância estatística. A análise do zinco no cabelo apresentou um ponto de corte ótimo de 292,52 ppm (sensibilidade de 55,6% e especificidade de 60,8%), com uma área sob a curva de 0,549, sem significância estatística. **Conclusão:** A baixa acurácia dos testes de diagnóstico do estado nutricional relativo ao zinco evidencia a necessidade de novos estudos que possibilitem a construção de indicadores bioquímicos mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da deficiência de zinco na população.

Palavras-chave: Zinco. Estado Nutricional. Diagnóstico. Marcadores biológicos. Sensibilidade e Especificidade. Criança.

ABSTRACT

Objective: To examine the diagnostic performance of zinc deficiency, whereas the serum zinc and hair zinc markers. **Methods:** Cross-sectional study developed with 170 children aged from 12 to 72 months. The analysis of the Receiver Operating Characteristic Curve was used to identify the sensitivity and specificity of the best cutoff for the diagnosis of zinc deficiency in serum and hair. It was also observed the statistical significance of the area under the curve between the concentrations of biochemical indicators of zinc nutritional status. It was used a confidence interval of 95%. **Results:** The cutoff point touted as great for zinc in serum was 75.5 mg/dL (82% of sensitivity and specificity of 52%), with an area under the curve of 0.621, without statistical significance. The analysis of zinc in hair showed an optimal cutoff point of 292.52 ppm (sensitivity of 55.6% and specificity of 60.8%), with an area under the curve of 0.549, without statistical significance. **Conclusion:** The low accuracy of diagnostic tests of the nutritional zinc status highlights the need for new studies that will permit the construction of biochemical indicators most sensitive and specific for the diagnosis of zinc deficiency in population.

Key words: Zinc. Nutritional Status. Diagnosis. Biological Markers. Sensitivity and Specificity. Child.

INTRODUÇÃO

O zinco é um elemento-traço de ampla distribuição no corpo humano, sendo necessário para a atividade de mais de 200 enzimas envolvidas na manutenção de importantes vias metabólicas do organismo¹.

A deficiência de zinco está associada à maior ocorrência de disfunções bioquímicas, imunológicas e clínicas, tais como acrodermatite enteropática, anorexia, hipogonadismo, intolerância à glicose, fragilidade osmótica dos eritrócitos, restrição da utilização de vitamina A e desordens de comportamento, aprendizado e memória². Na infância, a carência de zinco pode ainda ocasionar *déficit* de crescimento e aumento da mortalidade infantil por doenças respiratórias e diarreia²⁻⁴.

Estima-se que a deficiência de zinco acomete cerca de um terço da população mundial⁵, podendo ser considerada potencialmente como um problema de saúde pública em diversos países em desenvolvimento⁶. As crianças apresentam-se como um dos grupos populacionais mais vulneráveis à ocorrência dessa carência nutricional⁷. No Brasil, estudos realizados a partir de diferentes indicadores apontam baixos níveis de zinco na população infantil^{6, 8-10}. Contudo, os dados de prevalência de deficiência de zinco, no Brasil e no mundo, ainda são escassos. Tal fato está provavelmente relacionado aos elevados custos das análises laboratoriais e às dificuldades técnicas para obtenção de um marcador biológico confiável^{11, 12}.

Neste contexto, o presente trabalho objetiva examinar o desempenho do diagnóstico da deficiência de zinco, considerando os marcadores zinco sérico e zinco no cabelo.

METODOLOGIA

População e amostra

As crianças que formam parte deste estudo foram selecionadas nas creches da Secretaria de Estado do Desenvolvimento Humano do Governo da Paraíba, com crianças na faixa etária dos 12 aos 72 meses. Funcionavam, na época do estudo, 45 creches em bairros distintos das cidades beneficiadas, as quais estão situadas, geralmente, em áreas carentes que abrigam crianças de famílias de baixa renda (percebem uma renda familiar entre um e dois salários mínimos). O benefício está presente em oito municípios paraibanos: João Pessoa (30 creches), Campina Grande (9 creches), além das cidades de Areia, Bayeux, Mamanguape, Itaporanga, Soledade e Umbuzeiro (cada uma delas com uma creche). Ao todo, 3310 crianças são beneficiadas, sendo, aproximadamente, 2317 do município de João Pessoa, 621 do município de Campina Grande e 372 dos outros municípios.

Foi selecionada uma amostra probabilística de creches da Secretaria de Estado do Desenvolvimento Humano do Governo da Paraíba, utilizando-se um procedimento de amostragem em duas etapas. Para garantir a representatividade dos municípios, o sistema de referência para a primeira etapa de amostragem foi ordenado segundo estratos (João Pessoa, Campina Grande, outros municípios), possibilitando a obtenção de um tamanho amostral apropriado para cada estrato. Considerou-se também o porte da creche (número de crianças por creche). Na segunda etapa de amostragem, foram sorteadas, nas 14 creches selecionadas de forma aleatória na primeira etapa, as crianças a serem avaliadas. A opção para determinar o tamanho da amostra do estudo foi através do procedimento de amostragem para proporções:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p}$$

onde N é o total da população, $Z_{\alpha}^2 = 1.962$ (se a confiança é do 95%), p é a proporção esperada, $q = 1 - p$, d é a precisão arbitrária (erro de estimação). Considerou-se $p=7,0\%$ (média do *déficit* de estatura no Brasil segundo dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança¹³) e $d = 3\%$, totalizando 256 crianças. Esse valor foi corrigido em 10% pensando na possibilidade de poder compensar eventuais perdas, ficando estabelecida a amostra de 282 crianças que foram escolhidas de forma aleatória no momento do trabalho de campo.

Coleta de dados e classificação do estado nutricional

A coleta de dados foi realizada nas creches, de forma transversal, em 2009. Os dados relativos ao sexo e a idade das crianças foram obtidos a partir de questionário específico.

A coleta de sangue foi realizada por técnico de laboratório com experiência na coleta de sangue de crianças. Foram coletados, no máximo, 6 mL de sangue em cada criança, obtidos de uma veia do antebraço. Foram utilizados tubos a vácuo próprios para análise de elementos traço (Vacutainer®, tubos a vácuo transparentes “*trace free*”, Beckton Dickinson Inc, Lakes NJ, EUA).

Os níveis de zinco no soro e no cabelo foram determinados mediante Espectrofotometria de Absorção Atômica de Chama, empregando Espectrofotômetro Analyst 300 (Perkin-Elmer Norwalk, Ct, EUA) modelo 3100 a uma longitude de onda de 213 nm e com ar-acetileno¹⁴. Concentrações de zinco sérico < 65 µg/dL foram considerados para indicar deficiência de zinco¹⁵. Concentrações de zinco no cabelo < 70 ppm foram considerados para indicar deficiência de zinco¹⁶.

As determinações de zinco no soro foram realizadas no Instituto Hermes Pardini. As determinações de zinco no cabelo foram realizadas no Laboratório de Análises Mineraias, Solos e Água do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco.

Análises Estatísticas

Os pontos de corte para deficiência de zinco no soro e de zinco no cabelo foram determinados por meio da Curva Característica de Operação do Receptor (Curva ROC). As curvas ROC constituem uma representação gráfica da sensibilidade (eixo vertical) e o complementar da especificidade (eixo horizontal) para diversos pontos de corte, que permitem identificar o melhor ponto de corte. Foram determinados a área sob a curva ROC e os intervalos de confiança (IC95%). Na interpretação dos resultados, considera-se que quanto maior a área sob a curva ROC, maior o poder de discriminação do indicador para o diagnóstico da deficiência de zinco, não devendo o limite inferior do intervalo de confiança atingir 0,50¹⁷. Para delimitar desempenho satisfatório do teste diagnóstico considerou-se área sob a curva ROC acima de 0,70¹⁸.

As análises de significância estatística foram realizadas por meio dos softwares Excel 2000 e R v2.10.0, sendo todas as conclusões tomadas ao nível de significância de 5%.

Digitação dos dados

A digitação dos dados foi realizada com dupla entrada, imediatamente após a coleta da informação, em planilhas do programa Excel (Microsoft Inc., Estados Unidos), de maneira tal que possibilitou a unificação entre os mesmos através de uma única variável identificadora da criança. Após o término da digitação, os dois bancos de dados foram cruzados com a utilização do aplicativo Validate do programa Epi Info v. 6.04b, possibilitando, assim, verificar a consistência dos dados e gerando o banco final que foi usado para análise estatística. Todas as fichas foram criticadas antes da digitação.

Aspectos éticos

O projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, protocolado sob o número 0021.0.133.000-09. As coletas de dados das crianças e das mães foram realizadas após consentimento informado das mães ou responsáveis. Uma vez com os resultados, os pais foram contatados para esclarecimentos acerca do estado de saúde das crianças e correspondentes orientações nutricionais.

RESULTADOS

Do total de 282 crianças, registraram-se seis recusas e 12 perdas (problemas relacionados à coleta de sangue: sangue insuficiente ou hemólise das amostras). Foram excluídas das análises as crianças cujos parâmetros bioquímicos apresentaram valores considerados extremos (*outliers*) na distribuição de dados (n=4). Constituíram a amostra deste estudo apenas os pré-escolares que tiveram tanto as concentrações de zinco sérico como as de zinco no cabelo avaliadas (n=170).

A tabela 1 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade e a área sob a curva ROC dos indicadores do estado nutricional relativa ao zinco. Considerando-se como padrão o valor de diagnóstico da deficiência de zinco no cabelo (< 70 ppm), o ponto de corte apontado como ótimo para o zinco no soro foi de 75,5 µg/dL. Este ponto corresponde uma sensibilidade de 81,8%, IC 95% (48,2 - 97,2) e uma especificidade de 52,2%, IC 95% (44,1 - 60,2), com uma área sob a curva ROC de 0,621, sem significância estatística (p = 0,131). Por sua vez, a análise do zinco no cabelo, tomando-se como padrão os valores de diagnósticos da deficiência de zinco no soro (< 65 µg/dL), apresentou um ponto de corte ótimo de 292,52 ppm. Para este ponto, a sensibilidade foi de 55,6%, IC 95% (35,3 - 74,5) e a especificidade de 60,8 %, IC 95% (52,3 - 68,9), com uma área sob a curva ROC de 0,549, sem significância estatística (p = 0,424).

DISCUSSÃO

A análise da sensibilidade e especificidade de exames diagnósticos por meio da construção de curvas ROC tem sido recomendada em estudos epidemiológicos para a determinação de pontos de corte. Esse tipo de análise fornece também a área sob a curva, a qual traduz o poder de discriminação de um indicador para um determinado desfecho¹⁷.

Os dados desta pesquisa mostram a concentração de zinco no soro como um teste de maior sensibilidade (81,85%) e menor especificidade (52,2%), o que gera uma menor quantidade de pessoas classificadas como falso-negativos. Em oposição, a concentração de zinco no cabelo apresentou menor sensibilidade (55,6%) e maior especificidade (60,8%), proporcionando uma menor quantidade de falso-positivos¹⁹. Implicações práticas advêm como consequência dessa constatação, pois o uso de indicadores de baixa sensibilidade pode acarretar uma subestimação do número de casos da doença, que implica na não recomendação de testes de baixa sensibilidade. Tal fato poderia comprometer o êxito de programas de intervenção haja vista que indivíduos com carência nutricional deixariam de receber o tratamento adequado. Em contrapartida, a inclusão de muitos falso-positivos, derivados de um teste de baixa especificidade, poderia levar à inclusão de indivíduos saudáveis em programas de intervenção, dilapidando recursos que poderiam ser aproveitados em outras tarefas, além de submeter indivíduos a efeitos colaterais indesejáveis (neste caso, relacionados ao excesso de zinco no organismo)²⁰.

Neste estudo, o ponto da curva ROC que conferiu o maior valor de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da deficiência de zinco no soro foi de 75,5 µg/dL. Este valor está acima daquele preconizado pelo *International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG)*¹⁵, que estabelece um ponto de corte 65,0 µg/dL. Por sua vez, o ponto de corte para o diagnóstico da deficiência de zinco no cabelo foi de 292,52 ppm, valor este superior ao proposto no estudo de Buzina e colaboradores (70 ppm)¹⁶. A adoção desses pontos de corte implicaria em uma maior quantidade de crianças diagnosticadas como deficientes, o que proporcionaria um aumento da prevalência de *déficit* nutricional. Isto decorre do fato de que alguns indivíduos cujas concentrações de zinco encontravam-se dentro da faixa de normalidade, segundo os critérios adotados pelos estudos de referência, seriam agora incluídos como deficientes. A essencialidade desse resultado decorre da importância que tem a definição de pontos de corte de normalidade no estabelecimento de diagnósticos e medidas de intervenção apropriadas em relação ao estado nutricional²¹.

Apesar de que pontos de corte tenham sido sugeridos para as concentrações de zinco no soro considerando a idade, sexo, estado de jejum e hora do dia da colheita da amostra, o IZiNCG vem reforçando a necessidade de mais estudos que possam validar esses pontos estimados para os indicadores funcionais de deficiência de zinco. Por sua vez, sugere-se, também, a validação de pontos de corte para os valores de zinco no cabelo, devido à carência de dados que expressem as diferenças por sexo, idade e sazonalidade, bem como às incertezas na interpretação de resultados entre as crianças desnutridas²².

Os dados desta pesquisa mostram ainda que a área sob a curva ROC foi maior para o teste diagnóstico da deficiência de zinco no soro (0,621), sem significância estatística,

em comparação com o do zinco no cabelo (0,549). Isto significa que os testes diagnósticos das deficiências de zinco no soro e de zinco no cabelo classificaram corretamente pelo menos 62,0% e 55,0% dos sujeitos, respectivamente. Considerando que um teste diagnóstico possui desempenho satisfatório quando o mesmo apresenta uma área sob a curva ROC acima de 0,70¹⁸, ambos os testes desta pesquisa apresentaram baixa capacidade de discriminar indivíduos com deficiência de zinco e indivíduos sem essa deficiência. Sabe-se que alguns fatores podem interferir no metabolismo do zinco, reduzindo o poder de discriminação diagnóstica de indicadores do estado nutricional deste mineral. Vários fatores fisiológicos como a baixa albumina sérica, contagens elevadas de células brancas no sangue, hemólise, presença de processos inflamatórios e estresse podem afetar os níveis séricos de zinco e devem ser considerados na interpretação dos resultados^{22, 23}. Por sua vez, os níveis de zinco no cabelo podem variar de acordo com o estado de desnutrição, características do cabelo (cor, tamanho, contaminação externa por ar, água, suor, xampus, sabonetes, tratamento capilar etc.) e pela distância do couro cabeludo ao local do corte do cabelo^{1, 22}.

Por fim, os achados desta pesquisa reforçam evidências da literatura científica no que se refere à falta de um marcador biológico confiável para deficiência de zinco¹¹. O zinco não é certamente o único entre os minerais que apresenta escassez de biomarcadores adequados²⁴. Indicadores comumente usados no diagnóstico das deficiências de ferro e de vitamina A, tais com o retinol sérico, a hemoglobina e a ferritina, também sofrem a influência de fatores que interferem no seu poder diagnóstico²⁵⁻²⁷. Porém, no caso do zinco, este fato tem sido especialmente preocupante em virtude das dificuldades que isso traz na realização de estudos epidemiológicos, acarretando problemas na obtenção de dados sobre a prevalência de deficiência de zinco no Brasil e no mundo²⁴.

A deficiência de zinco tem sido relatada em vários países; porém, sua cartografia ainda não está devidamente caracterizada em termos de magnitude e distribuição espacial. Estima-se que essa carência nutricional pode constituir um potencial problema de saúde pública em diversos países em desenvolvimento⁶, sendo as crianças um dos grupos populacionais mais vulneráveis⁷. Um levantamento nacional realizado no México revelou que 25,3% das crianças mexicanas com menos de 12 anos apresentavam baixos níveis séricos de zinco²⁸. No Brasil, em uma pesquisa realizada com crianças na faixa etária de 1-5 anos, Silva et al.¹⁰ encontraram baixas concentrações de zinco no soro em todas as crianças em estudo. Tais achados alertam a comunidade científica para necessidade de uma melhor compreensão do cenário epidemiológico da deficiência de zinco no Brasil e no mundo. Nesse contexto, a utilização de indicadores que reflitam a realidade sobre o estado nutricional de zinco é essencial.

Dada as dificuldades relatadas, o uso combinado de diferentes indicadores poderia ser uma alternativa para suprir a falta de indicadores com adequado poder de diagnóstico. Nesse contexto, a concentração de zinco no soro representa o único indicador bioquímico capaz de refletir o consumo de zinco dietético e de responder consistentemente à suplementação alimentar, além de possuir dados de referência para a maioria dos grupos etários e gêneros¹⁵. Por sua vez, o zinco no cabelo e a fosfatase alcalina refletem deficiências marginais de zinco em diferentes momentos biológicos. A medida da concentração de zinco no cabelo é um parâmetro adequado para avaliar a deficiência crônica, uma vez que este indicador reflete, principalmente, mudanças de ingestão dietética sucedidas por longos períodos. Por outro lado, a medida da atividade da fosfatase alcalina revela o real estado de deficiência, refletindo um consumo

insuficiente desse micronutriente no momento presente⁶. Desta forma, apesar das limitações apresentadas pelos indicadores, seu uso combinado possibilita uma análise dos diferentes estágios de deficiência e contribui para uma maior precisão no diagnóstico desta carência nutricional.

CONCLUSÃO

A baixa acurácia dos testes de diagnóstico do estado nutricional relativo ao zinco evidencia a necessidade de novos estudos que possibilitem a construção de indicadores bioquímicos mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da deficiência de zinco na população. Tal fato contribuirá para uma melhor compreensão da epidemiologia dessa carência nutricional, tornando possível identificar com maior precisão regiões com alta prevalência de deficiência de zinco ou com elevado risco de *déficit* nutricional. Esse entendimento é fundamental para o êxito dos programas de combate a deficiência de zinco na medida em que possibilita um planejamento mais adequado das estratégias de intervenção, com o direcionamento de ações e recursos para regiões nas quais as atividades interventivas devem ser prioritárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008; 99(Supl 3): S14-23.
2. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr* 2004; 17(1): 79-87.
3. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr. AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, et al. Prevalência da carência de ferro e sua associação com a deficiência de vitamina A em pré-escolares. *J Pediatr (Rio J.)* 2005; 81(2): 169-74.
4. Silva LSV, Thiapó AP, Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007; 7(3): 237-44.
5. Macêdo EMC, Amorim MAF, Silva ACS, Castro CMMB. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. *Rev Paul Pediatr* 2010; 28(3): 329-36.
6. Silva-Santana SC, Diniz AS, Lóla MMF, Oliveira RS, Silva SMM, Oliveira SF, et al. Parameters of evaluation of zinc nutritional status: comparison between zinc hair rates and serum alkaline phosphatase in preschoolers of the Municipality of João Pessoa, Paraíba. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2002; 2(3): 275-82.
7. César TB, Wada SR, Borges RG. Zinco plasmático e estado nutricional em idosos. *Rev Nutr* 2005; 18(3): 357-65.
8. Marinho HA, Roncada MJ. Ingestão e hábitos alimentares de pré-escolares de três capitais da Amazônia Ocidental Brasileira: um enfoque especial à ingestão de vitamina A. *Acta Amazonica* 2002; 33(2): 263-74.

9. Costa GA, Marreiro DN, Eulálio JM, Moita Neto J, Amorim AC, Nogueira AM, et al. Erythrocytary zinc and the infant growth profile in northeast Brazil. *Bio Trace Elem Res* 2008; 126 Supl 1: 15-20.
10. Silva AP, Vitolo MR, Zara LF, Castro CF. Effects of zinc supplementation on 1-to-5-year old children. *J Pediatr (Rio J.)* 2006; 82(3): 227-31.
11. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr. AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, et al. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. *J Pediatr (Rio J.)* 2007; 83(6): 512-7.
12. Dommarco JR, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, González de Cossío T, Hernández Prado B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2001.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
14. Sandstrom B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. *Food Nutr Bull* 2001; 22: 133-37.
15. International Zinc Nutrition Consultative Group. Avaliando os níveis de zinco na população através da concentração de zinco no soro. Relatório Técnico n. 2; 2007.
16. Buzina R., Jusic M., Sapunar J., Milanovic N. Zinc nutrition and taste acuity in school children with impaired growth. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2262-7.
17. Ferreira MG, Valente JG, Gonçalves-Silva RMV, Sichieri R. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(2): 307-14.

18. Bergmann A, Mattos IE, Koifman RJ. Diagnóstico dolinfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfedectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol* 2004; 50(4): 311-2.
19. Pitanga FJG, Lessa I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. *Rev bras epidemiol* 2004; 7(3): 259-69.
20. Pereira MG. Aferição dos eventos. In: *Epidemiologia - teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. p. 358-76.
21. Vasconcelos FAG. *Avaliação nutricional de coletividades*. 3.ed. Florianópolis: Ed. UFSC, 2000. 60 p.
22. International Zinc Nutrition Consultative Group. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Hotz C and Brown KH, editores. *Food Nutr Bull* 2004; 25(1 Supl 2): S91-204.
23. Pereira TC, Hessel G. Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27(3): 322-8.
24. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr* 2003; 133: 948-55.
25. World Health Organization. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-1995: WHO Global Database on Anaemia*. Geneva: WHO; 2008.
26. Rosales FJ, Topping JD, Smith JE, Shankar AH, Ross AC. Relation of serum retinol to acute phase proteins and malarial morbidity in Papua New Guinea children. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1582-8.
27. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, Northrop-Clewes CA, Muhilal. Estimation of the effect of the acute phase response on indicators of micronutrients status in Indonesian infants. *J Nutr* 2002; 132(10): 3061-6.

28. Villalpando S, García-Guerra A, Ramírez-Silva CI, Mejía-Rodríguez F, Matute G, Shamah-Levy T, et al. Iron, zinc and iodide status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years of age. A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex* 2003; 45 Supl 4: S520-9.

Tabela 1. Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC de indicadores do estado nutricional de zinco em crianças pré-escolares. Paraíba, 2009.

Table 1. Sensitivity, specificity and area under the ROC curve of indicators of zinc nutritional status in preschool children. Paraíba, 2009.

Variáveis	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%	LR+	LR-	VP+	VP-	AUC	p-valor
Zinco no cabelo										
Zinco sérico										
≤104,8 µg/dL	90,9	58,7 - 98,5	1,9	0,4 - 5,4	0,9	4,8	6,0	75,0		
≤75,5 µg/dL	81,8	48,2 - 97,2	52,2	44,1 - 60,2	1,7	0,4	10,6	97,6	0,621	0,131
≤57,6 µg/dL	0,0	0,0 - 28,7	95,0	90,3 - 97,8	0,0	1,1	0,0	93,2		
Zinco Sérico										
Zinco no Cabelo										
>11,31 ppm	96,3	81,0 - 99,4	0,7	0,1 - 3,8	1,0	5,3	15,5	50,0		
>292,52 ppm	55,6	35,3 - 74,5	60,8	52,3 - 68,9	1,4	0,7	21,1	87,9	0,549	0,424
>714,17 ppm	7,4	1,1 - 24,3	95,1	90,2 - 98,0	1,5	1,0	22,2	84,5		

IC: Intervalo de Confiança; LR+: Razão de verossimilhança positiva; LR-: Razão de verossimilhança negativa; VP+: Valor preditivo positivo; VP-: Valor preditivo negativo; AUC: Área sob a curva.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As elevadas prevalências de deficiência nutricional e a coexistência de carências nutricionais observadas na população em estudo evidenciam a necessidade de fortalecer estratégias de intervenção que visem à qualidade da dieta e modificação das práticas alimentares. Neste contexto, ressalta-se a importância das ações de suplementação alimentar, de fortificação dos alimentos e das medidas educativas.

Contudo, para que as estratégias de intervenção obtenham êxito, faz-se necessário um conhecimento prévio acerca da distribuição das carências nutricionais na população. Nesse contexto, os dados desta pesquisa mostraram a importância de se considerar os efeitos da infecção subclínica sobre as concentrações de micronutrientes, a fim de se obter dados mais fidedignos de prevalência de deficiência nutricional, que reflitam o real estado nutricional de micronutrientes dos indivíduos. Ainda, a fidedignidade dos dados de prevalência exige a utilização de marcadores bioquímicos com a adequada precisão diagnóstica. Em relação ao zinco, os achados desta pesquisa apontaram uma baixa acurácia dos testes de diagnóstico, evidenciando a necessidade de novos estudos que possibilitem a construção de indicadores bioquímicos mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da deficiência de zinco.

Tal abordagem contribuirá para uma melhor compreensão da epidemiologia das carências nutricionais, tornando possível identificar com maior precisão regiões com alta prevalência de deficiência de micronutrientes ou com elevado risco de *déficit* nutricional. Esse entendimento é fundamental para o êxito dos programas de combate a deficiência de micronutrientes na medida em que possibilita um planejamento mais adequado das estratégias de intervenção, com o direcionamento de ações e recursos para regiões nas quais as atividades interventivas devem ser prioritárias. Desta maneira, torna-se possível reduzir os índices de anemia, DVA e deficiência de zinco, assim como os agravos que estes problemas nutricionais acarretam a saúde da população, sobretudo a população infantil.

5 REFERÊNCIAS

1. WHO/WFP/UNICEF. Preventing and controlling micronutrient deficiencies in populations affected by an emergency: multiple vitamin and mineral supplements for pregnant and lactating women, and for children aged 6 to 59 months. Geneva: WHO; 2007.
2. Silva LSV, Thiapó AP, Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007; 7 (3): 237-44.
3. Coutinho GGP, Bertollo EMG, Benelli ECP. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. *São Paulo Med J* 2005; 123 (2): 88-92.
4. El Beitune P, Duarte G, Moraes EN, Quintana SM, Vannucchi H. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: revisão. *Arch Latinoam Nutr* 2003; 53 (4): 355-63.
5. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr* 2004; 17 (1): 79-87.
6. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr. AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, et al. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (6): 512-7.
7. Szarfarc SC. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32 (Supl 2): S2-8.
8. Martins MC, Oliveira YP, Coitinho DC, Santos LMP. Panorama das ações de controle da deficiência de vitamina A no Brasil. *Rev Nutr* 2007; 20 (1): 5-18.

9. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Carências de Micronutrientes. Cadernos de Atenção Básica, n. 20. Brasil: Ministério da Saúde; 2007.
10. Brasil. Ministério da Saúde, Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição - CGAN. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Brasil: Ministério da Saúde; 2011.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
12. Figueroa Pedraza D, Rocha ACD, Queiroz EO de, Sousa CPC. Estado nutricional de zinco de crianças que frequentam creches do estado da Paraíba. Rev Nutr 2011. [no prelo].
13. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control – a guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
14. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-1995: WHO Global Database on Anaemia. Geneva: Geneva: WHO; 2008.
15. Oliveira RC, Diniz AS, Benigna MJC, Miranda-Silva SM, Lola MM, Gonçalves MC et al. Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré-escolares da Paraíba. Rev Saude Publica 2002; 36 (1): 26-32.
16. World Health Organization. Guideline: Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Geneva: WHO; 2011.
17. Paiva AA, Rondó PHC, Gonçalves-Carvalho CMR, Illison VK, Pereira JA, Vaz-de-Lima LRA, et al. Prevalência de deficiência de vitamina A e fatores associados em pré-escolares de Teresina, Piauí, Brasil. Cad Saúde Pública 2006; 22 (9): 1979-87.

18. Diniz AS. Aspectos clínicos, subclínicos e epidemiológicos da hipovitaminose A no estado da Paraíba [tese]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Nutrição, 1997.
19. Macêdo EMC, Amorim MAF, Silva ACS, Castro CMMB. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. *Rev Paul Pediatr* 2010; 28 (3): 329-36.
20. Silva-Santana SC, Diniz AS, Lóla MMF, Oliveira RS, Silva SMM, Oliveira SF, et al. Parameters of evaluation of zinc nutritional status: comparison between zinc hair rates and serum alkaline phosphatase in preschoolers of the Municipality of João Pessoa, Paraíba. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2002; 2 (3): 275-82.
21. Beinner MA, Menezes MABC, Silva JBB, Amorim FR, Jansen AK, Lamounier JA. Zinco plasmático e zinco capilar, antropometria e consumo alimentar de crianças em uma região rural do Brasil. *Rev Nutr* 2010; 23 (1): 75-83.
22. Marinho HA, Roncada MJ. Ingestão e hábitos alimentares de pré-escolares de três capitais da Amazônia Ocidental Brasileira: um enfoque especial à ingestão de vitamina A. *Acta Amazonica* 2002; 33 (2): 263-74.
23. Costa GA, Marreiro DN, Eulálio JML, Moita Neto JM, Amorim AC, Nogueira AMTN. Erythrocytary zinc and the infant growth profile in northeast Brazil. *Bio Trace Elem Res* 2008; 126 (Supl 1): S15-20.
24. Pereira Netto M, Priore SE, Sant'Ana MHP, Peluzio MCG, Sabarense CM, da Silva DG, et al. Prevalência e fatores associados à anemia e deficiência de ferro em crianças de 18 a 24 meses. *ALAN* 2006; 56 (3): 229-36.
25. Souza WA, Boas OMGCV. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. *Rev Panam Salud Publica* 2002; 12 (3): 173-9.
26. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Supl): S442-6.

27. Kongsbak K, Wahed MA, Friis H, Thilsted SH. Acute-phase protein levels, diarrhoea, *Trichuris trichiura* and maternal education are predictors of serum retinol: a cross-sectional study of children in a Dhaka slum, Bangladesh. *Br J Nutr* 2006; 96: 725-34.
28. Zeitune MIP; Ramón AN; de Cadena MEC. Um nutriente essencial na adolescência – valorização nutricional do zinco. *Adolesc Latinoam* 2001; 2 (2): 61-6.
29. César TB; Wada SR; Borges RG. Zinco plasmático e estado nutricional em idosos. *Rev Nutr* 2005; 18 (3): 357-65.
30. Chen K, Zhang X, Li TY, Chen L, Qu P, Liu YX. Co-assessment of iron, vitamin A and growth status to investigate anemia in preschool children in suburb Chongqing, China. *World J Pediatr* 2009; 5 (4): 275-81.
31. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr. AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, et al. Prevalência da carência de ferro e sua associação com a deficiência de vitamina A em pré-escolares. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (2): 169-74.
32. Thurnham DI, Mburu AS, Mwaniki DL, De Wagt A. Micronutrients in childhood and the influence of subclinical inflammation. *Proc Nutr Soc* 2005; 64 (4): 502-9.
33. Christian P, West KP Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 435–41.
34. Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 271-81.
35. Sena KCM, Pedrosa LFC. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. *Rev Nut* 2005; 18 (2): 251-9.

36. Figueroa Pedraza D, Queiroz D. Micronutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. *Rev bras crescimento desenvolv hum* 2011; 21(1): 155-70.
37. World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating interventions programs. *Micronutrients series*. Geneva: WHO; 1996.
38. De Benoist B, Darnton_Hill I, Davidsson L, Fontaine O, Hotz C. Conclusions of the Joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators. *Food Nutr Bull* 2007, 28 (Supl 3): S480-4.
39. Kac G, Sichieri R, Gigante DP. *Epidemiologia nutricional*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Atheneu; 2007.
40. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30 (5): 390-7.
41. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32 (Supl 2): S8-17.
42. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e práticas*. São Paulo: Atheneu; 2004.
43. Pereira Netto M, Priore SE, Franceschini SCC. Interação entre vitamina A e ferro em diferentes grupos populacionais. *Rev bras saúde matern infant* 2007; 7 (1): 15-22.
44. Dani C, Rossetto S, Castro SM, Wagner SC. Prevalência da anemia e deficiências nutricionais, através de diferentes parâmetros laboratoriais, em mulheres grávidas atendidas em dois serviços de saúde pública no Rio Grande do Sul. *RBAC* 2008; 40 (3): 171-5.
45. Ribeiro EP, Seravalli EAG. *Química dos alimentos*. São Paulo: Edgard Blücher; 2004.

46. Chagas MHC, Flores H, Camara FA, Campos FACS, Santana RA, Lins ECB. Teratogenia da vitamina A. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2003; 3 (3): 247-52.
47. Zanotto Filho A. Efeitos diferenciais do retinol e do ácido retinóico na proliferação, morte e diferenciação celular: o papel da mitocôndria e da xantina oxidase nos efeitos pró-oxidantes da vitamina A [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Bioquímica); 2009.
48. Marques RC, Marreiro DN. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. *Rev Nutr* 2006; 19 (4): 501-10.
49. Pereira TC, Hessel G. Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27 (3): 322-8.
50. International Zinc Nutrition Consultative Group. Avaliando os níveis de zinco na população através da concentração de zinco no soro. Relatório Técnico n. 2; 2007.
51. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008; 99 (Supl 3): S14-23.
52. Jawetz E, Levinson W. *Microbiologia Médica e Imunologia*. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
53. Bricks LF. Ferro e infecções. Atualização. *Rev paul pediatr* 1994; 16: 34-43.
54. Thurnham DI. Micronutrients and immune function: some recent developments. *Am J Clin Pathol* 1997; 50 (11): 887-91.
55. Thurnham DI, McCabe GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 2052-8.

56. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, Northrop-Clewes CA, Muhilal. Estimation of the effect of the acute phase response on indicators of micronutrients status in Indonesian infants. *J Nutr* 2002; 132 (10): 3061-6.
57. Ekis C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin K. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J* 2005; 5(7): 579-83.
58. Maqsood M, Dancheck B, Gamble MV, Palafox NA, Ricks MO, Briand K et al. Vitamin A deficiency and inflammatory markers among preschool children in the Republic of the Marshall Island. *Nutr J* 2004; 3 (21): 1-6.
59. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with outcomes. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (3): 446-64.
60. Alvarez VMS. Vitamina A, inmunocompetencia e infección. *Rev cub aliment nutr* 2001; 15 (2): 121-9.
61. Peres PM, Koury JC. Zinco, imunidade, nutrição e exercício. *CERES* 2006; 1(9): 9-18.
62. Rosales FJ, Topping JD, Smith JE, Shankar AH, Ross AC. Relation of serum retinol to acute phase proteins and malarial morbidity in Papua New Guinea children. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1582-8.
63. Koury JC, Donangelo CM. Homeostase de cobre e atividade física. *Revista de Educação Física* 2007; (136): 47-56.
64. Bento RMA, Damasceno LMP, Aquino Neto FR. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9 (3): 169-80.
65. Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F, Dib A, Zeder C, Hurrell RF, et al. Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (3): 580-6.

66. Oliveira JM, Michelazzo FB, Stefanello, J, Rondó PHC. Influence of iron on vitamin A nutritional status. *Nutr Rev* 2008, 66 (3): 141–7.
67. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, Yamborisut U, Boonpradern A, Pongcharoen T, et al. Iron and Zinc Supplementation Improved Iron and Zinc Status, but Not Physical Growth, of Apparently Healthy, Breast-Fed Infants in Rural Communities of Northeast Thailand. *J Nutr* 2006; 136: 2405–2411.
68. Rosado JL, Lopez P, Munoz E, Martinez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 13–9.
69. Santos EB, Amancio OMS, Oliva CAG. Estado nutricional, ferro, cobre e zinco em escolares de favelas da cidade de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(4): 323-8.
70. Pereira MG. *Epidemiologia – Teoria e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
71. Saunders C, Ramalho A, Padilha PC, Barbosa CC, Leal MC. A investigação da cegueira noturna no grupo materno-infantil: uma revisão histórica. *Rev Nutr* 2007; 20(1): 95-105.
72. García-Casal MN. La deficiencia de hierro como problema de Salud Pública. *An Venez Nutr [online]* 2005; 18 (1): 45-8.
73. Milagres RCRM, Nunes LC, Pinheiro-Sant'Ana HM. A deficiência de vitamina A em crianças no Brasil e no mundo. *Ciênc saúde coletiva* 2007; 12 (5): 1253-66.
74. Vieira ACF, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lóla MMF, Silva SMM, et al. Avaliação do estado nutricional de ferro e anemia em crianças menores de 5 anos de creches públicas. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4): 370-6.

75. Hambidge M. Biomarkers of Trace Mineral Intake and Status *J Nutr* 2003; 133 (Supl 3): S948-55.
76. Teixeira RA. Deficiência de vitamina A e fatores associados em crianças e adolescentes em dois municípios do semiárido de Minas Gerais [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde; 2010.
77. Muniz PT, de Castro TG, de Araújo TS, Nara NB, Silva-Nunes Mônica, Hoffmann EHE et al. Saúde e nutrição infantil na Amazônia Ocidental Brasileira: inquéritos de base populacional em dois municípios acreanos. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 (6): 1283-93.
78. Olinto MTA, da Costa JSD, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S, Schwengber R, et al. Prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva no Sul do Brasil. *Boletim da Saúde* 2003; 17 (1): 135-44.
79. Marcos ENF. Estado nutricional e níveis plasmáticos de zinco de crianças com deficiência mental de uma instituição de educação especial do sul do Brasil [dissertação]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2008.
80. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Muherdiyantiningsih, Muhilal. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 786-91.
81. Verhoef H, West CE, Ndeto P, Burema J, Beguin Y, Kok FJ. Serum transferrin receptor concentration indicates increased erythropoiesis in Kenyan children with asymptomatic malaria. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (6): 767-75.
82. Furr HC, Tanumihardjo SA, Olson JA. Training Manual for assessing vitamin A status by use the modified relative dose response assays. Sponsored by the USAID Vitamin A Field Support. Washington: IVACG; 1992.

83. Sandstrom B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. *Food Nutr Bull* 2001; 22: 133-7.
84. Harrison WW, Yurachek JP, Benson CA. The determination of trace elements in human hair by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chim Acta* 1969; 23 (1): 83-91.
85. De Maeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Prévenir et combattre l'anémie ferriprive dans le cadre des soins de santé primaires. Genève: OMS; 1991.
86. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: WHO; 2009.
87. Buzina R, Jusic M, Sapunar J, Milanovic N. Zinc nutrition and taste acuity in school children with impaired growth. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2262-7.
88. Ferreira MG, Valente JG, Gonçalves-Silva RMV, Sichieri R. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(2): 307-14.
89. Bergmann A, Mattos IE, Koifman RJ. Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol* 2004; 50(4): 311-2.

APÊNDICES

APENDICE A

Pesquisa “Crescimento, desenvolvimento cognitivo e deficiências de micronutrientes: Perfil das crianças assistidas no Núcleo de Creches do Governo da Paraíba”

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:

Sobrenome:

Endereço:

Telefone:

Numero do questionário

Entrevistador número

Dia e mês da entrevista / /2008

Hora da entrevista : horas

(Nome do entrevistador e assinatura)

(Nome do supervisor e assinatura)

SAÚDE DA CRIANÇA

1. Sexo
 1. Homem
 2. Mulher
2. Data de nascimento
 Dia Mês Ano 20
3. Cartão da criança / Cartão de vacina
 1. Nunca teve
 2. Não tem agora
 3. Tem, mas não pode ser visto
 4. Tem e foi visto
4. Vacinas recebidas
 1. Sim
 2. Não
- Anti-Pólio
 DPT (tríplice bacteriana)
 Hepatite B
 BCG
 Sarampo (tríplice viral)
 Vitamina A
5. PESO AO NASCER g
6. No último ano a criança esteve hospitalizada alguma vez?
 1. Sim
 2. Não
 Qual foi o motivo?
7. Nos últimos 15 dias a criança mostrou algum dos seguintes problemas?
 1. Sim
 2. Não
- Diarréia
 Fezes com sangue
 Febre
 Vômito
 Catarro ou tosse
 Respiração mais rápida do que de costume
 Perda de peso
 Verminose
8. Para quem pediu orientação / tratamento nos casos anteriores?
 0. Não pedi orientação (passe à pergunta 10)
 1. Agente de saúde
 2. Enfermeira
 3. Médico
 4. Nutricionista
 5. Outro.....
9. Aonde foi dada esta orientação / tratamento?
 1. Em casa
 2. Hospital público / SUS
 3. Posto / Centro de Saúde
 4. Hospital / Clínica particular
 5. Consultório / Médico particular

6. Outro.....
10. Você suspendeu a alimentação da criança ou ele mesmo ficou sem apetite (comeu pouco) durante o tempo que esteve doente?
 1. Sim
 2. Não
11. Durante a gravidez a senhora recebeu ou fez uso de...
 1. Sim
 2. Não
- Orientação sobre amamentação
 Sulfato ferroso
 Vacina Antitetânica
 Três o mais consultas no pré-natal
 Cigarro (fumou)
 Bebida alcoólica (bebeu)
12. A senhora amamentou a criança?
 1. Sim
 2. Não (passe à pergunta 15)
13. Até que idade a criança tomou leite materno?
 meses
14. Até que idade a criança tomou leite materno de forma exclusiva?
 meses

CONDICÕES SOCIOECONÔMICAS

15. Situação da moradia
 1. Alugada
 2. Própria/Financiada
 3. Invasa
 4. Cedida
16. Iluminação elétrica na casa
 1. Sim
 2. Não
17. Água Encanada na casa
 1. Sim
 2. Não
18. Número de cômodos na casa
19. Número de pessoas que moram com a criança
20. Renda familiar
 1. Salário: R\$ ____
 2. Remessa/doação/pensão: R\$ ____
 3. Programas assistenciais: R\$ ____
 4. Destinada à compra de alimentos: R\$ ____

APENDICE B

CONSENTIMENTO INFORMADO DO RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA
(TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

Bom dia. Meu nome é.....

Eu trabalho para a Universidade Estadual da Paraíba. Estamos aqui hoje para realizar uma pesquisa sobre as condições de alimentação, nutrição e saúde das crianças. Temos algumas perguntas sobre a saúde e alimentação das crianças. Além disso, gostaríamos de medir o peso e a estatura das crianças, técnicos de laboratório especializados tomarão uma amostra de sangue para verificar as concentrações de três micronutrientes essenciais para seu adequado estado nutricional e de saúde e pessoas qualificadas aplicarão um teste psicológico. Estas informações não serão divulgadas para outras pessoas ou organizações; vamos fazer um relatório para descrever a situação das crianças avaliadas, informações que serão extremamente úteis para conhecer melhor o crescimento, desenvolvimento cognitivo e situação de saúde das crianças e poder melhorar os problemas quando encontrados. A entrevista dura aproximadamente uma hora. A verificação do peso, estatura e a coleta de sangue de suas crianças têm o mesmo nível de risco e condições de quando feitas nos centros de saúde. Gostaríamos de saber se você concorda em nos dar essas informações. Você pode desistir a qualquer momento sem nenhuma consequência para a criança e sua família. Se precisar de maiores informações, você pode entrar em contato com o coordenador da pesquisa, Dr. Dixis Figueroa Pedraza, pelo telefone (83) 3315.3415.

Nome da pessoa responsável pela criança: _____

Concorda 1 Sim
 2 Não

Assinatura: _____

ANEXO

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba

Andamento do Projeto

http://portal.saude.gov.br/sisnep/cep/extrato_projeto.cfm?VCOD=..

Andamento do projeto - CAAE - 0021.0.133.000-09					
Título do Projeto de Pesquisa					
Crescimento, desenvolvimento cognitivo e deficiências de micronutrientes: Perfil das crianças assistidas no Núcleo de Creches do Governo da Paraíba					
Situação					
	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP	
Aprovado no CEP	17/02/2009 15:34:11	12/03/2009 08:22:45			
Descrição					
	Data	Documento	Nº do Doc	Origem	
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	10/02/2009 09:01:39	Folha de Rosto	FR242446	Pesquisador	
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	17/02/2009 15:34:11	Folha de Rosto	0021.0.133.000-09	CEP	
3 - Protocolo Aprovado no CEP	12/03/2009 08:22:45	Folha de Rosto	0021.0.133.000-09	CEP	

[Voltar](#)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Profª Dra. Doralícia Pedrosa de Araújo

Profª Dra. Doralícia Pedrosa de Araújo
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa