UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

Avaliação da deficiência de ferro durante o processo gestacional e sua relação com o consumo alimentar e a suplementação com ferro

Rodrigo Danelon da Cruz

Dissertação para obtenção do grau de MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Elvira Maria Guerra-Shinohara

São Paulo
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

Avaliação da deficiência de ferro durante o processo gestacional e sua relação com o consumo alimentar e a suplementação com ferro

Rodrigo Danelon da Cruz

Dissertação para obtenção do grau de MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Elvira Maria Guerra-Shinohara

São Paulo
2009

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Cruz, Rodrigo Danelon da
C957a Avaliação da deficiência de ferro durante o processo gestacional e sua relação com o consumo alimentar e a suplementação com ferro / Rodrigo Danelon da Cruz. -- São Paulo, 2009.
60p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Orientador: Guerra-Shinohara, Elvira Maria

1. Bioquímica clínica : Medicina 2. Hematologia 3. Anemia 4. Ferro : Bioquímica 5. Ferro : Carência : Medicina I. T. II. Guerra-Shinohara, Elvira Maria, orientador.

616.0756 CDD

Rodrigo Danelon da Cruz

Avaliação da deficiência de ferro durante o processo gestacional e sua relação com o consumo alimentar e a suplementação com ferro

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Elvira Maria Guerra-Shinohara
Orientador

_____
Presidente

_____
1º. examinador

_____
2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Armando e Vera, a quem sempre recorri quando precisei de apoio, que me educaram com muito amor e que me guiam por toda a vida.

Ao meu irmão Leonardo, pelo apoio e carinho em todas as fases de nossas vidas.

À minha namorada Rafaela, pessoa com quem divido meus problemas, tristezas e alegrias e cujo amor, apoio e compreensão foram fundamentais para a conclusão desse trabalho.

Aos meus amigos Bruno e Andre, verdadeiros irmãos que sempre estiveram ao meu lado, em qualquer situação.

AGRADECIMENTOS

Auxilio financeiro

Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo-FAPESP

FAPESP 2003/09660-1

Bolsa de Mestrado

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq:
Período de outubro de 2008 a janeiro de 2010 (Processo nº 136590/2008-0)

AGRADECIMENTOS

À Prof[a].Dr[a]. Elvira Maria Guerra Shinohara, minha orientadora, pela oportunidade e paciência durante todo o processo.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP), em nome de seu diretor, Prof.Titular Jorge Mancini Filho.

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, em nome de seu chefe, Prof[a]. Titular Ana Campa.

Aos professores e funcionários do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.

Ao laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Faculdade de São Paulo, pela disponibilização de equipamentos para a realização das determinações bioquímicas e hematológicas.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário.

Aos funcionários, enfermeiras e técnicos dos Centros de Saúde-Escola "Samuel Barnsley" da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Centros de Saúde "Engenheiro Guilherme Henrique Pinto Coelho" e "Dr. Paulo de Barros França" pela colaboração.

Aos amigos e colegas do Laboratório de Hematologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da FCF- USP: Paulo Caleb Junior de Lima Santos, Thaiomara Alves Silva, Ananka Midori Kubota, Gerson Shygueo Miyashita, Cristiane Tie Terada, Fernanda Roquette Lopreatto, Perla Menezes Pereira, Paola Victoria Efigênio, pelo apoio durante o processo.

Às gestantes, que contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A deficiência de ferro e anemia ferropriva são problemas de ordem mundial. Para as mulheres no período gestacional, a preocupação com o estado do ferro no organismo deve ser ainda maior, pois a deficiência desse elemento pode causar prejuízo na formação dos bebês. O objetivo do projeto é avaliar a evolução da freqüência de deficiência de ferro e anemia ferropriva e os parâmetros de ferro no organismo de mulheres grávidas durante toda a gestação e relacionar com dados da dieta e suplementação de ferro. Também avaliamos os dados sócio-demográficos e nutricionais maternos, além dos parâmetros de ferro, com o peso dos seus recém nascidos. Participaram do estudo 183 gestantes, 103 terminaram o protocolo e das quais foram colhidas amostras de sangue nas idades gestacionais de 16, 28 e 36 semanas. Para avaliação nutricional foram aplicados três inquéritos recordatórios de 24 horas no dia da coleta. Foram realizadas as determinações de ferro sérico, saturação de transferrina, ferritina sérica, capacidade total de ligação ao ferro (CTLF) e concentração sérica do receptor de transferrina (sTfR), além da dosagem da concentração de hemoglobina. As gestantes foram classificadas em seis grupos conforme a suplementação com ferro em cada idade gestacional: as mulheres que não utilizaram essa suplementação foram incluídas no grupo 1 (N=21); enquanto as participantes que fizeram o uso de suplementação em todas as idades gestacionais, até 16 semanas de gravidez e com 28 e 36 semanas de gestação foram incluídas nos grupos 2 (N= 17), 3 (N=12) e 4 (N=24), respectivamente. Os outros 2 grupos foram constituídos por mulheres que utilizaram a suplementação somente com 28 semanas de gestação (Grupo 5, N= 19) e com 36 semanas de gestação (grupo 6 , N= 10). Não houve correlação entre os consumo de ferro da dieta e os parâmetros que avaliam o estado do ferro no sangue. Houve aumento da freqüência de deficiência de ferro em todos os grupos estudados, mas não ocorreu aumento da freqüência de anemia e nem anemia ferropriva.

Palavras chave: Anemia. Deficiência de ferro. Anemia ferropriva. Gravidez, Suplementação de ferro

ABSTRACT

Iron deficiency and iron deficiency anemia are worldwilde problems. For women during pregnancy, concern about the iron status should be even higher, because the iron deficiency may impair the formation of newborn. The objectives of this work was evaluate the frequency of iron deficiency and iron deficiency anemia and iron status markers of pregnant women during pregnancy and correlate with diet intake and iron supplementation. We also assess the socio-demographic, maternal nutrition and iron status with birth weight of their newborns. The study included 183 women, 103 completed the protocol. Blood samples was collected at gestational ages of 16, 28 and 36 weeks. Nutrient intake was assessed by 24 hour dietary recall applied at the same time of blood samples. We analyzed serum iron, transferrin saturation, serum ferritin, total iron binding capacity (TIBC), serum transferrin receptor (sTfR), and hemoglobin. Patients were classified into six groups according to iron supplementation: women who did not use this supplement were included in group 1 (N = 21), while the participants who made use of supplementation in all gestational ages, up to 16 weeks of gestation, in 28 and 36 weeks of gestation were included in group 2 (N = 17), 3 (N = 12) and 4 (N = 24), respectively. The other 2 groups consisted of women who used supplement in 28 weeks of gestation (Group 5, N = 19) and 36 weeks of gestation (group 6, N = 10). There was no correlationship between diet intake of iron and iron status markers. The frequencies of iron deficiency increased during pregnancy in all groups , however the frequencies of anemia and iron deficiency anemia did not.

Keywords: Anemia. Iron deficiency. Iron deficiency anemia. Pregnancy. Iron supplementation

Lista de abreviaturas

ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agencia Nacional De Vigilância Sanitária
CTLF	Capacidade total de ligação ao ferro
Dcytb	citocromo duodenal b
DMT1	Transportador de metal divalente
EDTA	Acido etilenodiamino tetra-acético
Hb	Hemoglobina
HCP1	Proteína carreadora de ferro
HP	Hefaestina
IMC	Índice de massa corpórea
IR24H	Inquérito recordatório de 24 horas
IREG-1	Ferroportina
OMS	Organização Mundial de Saúde
sTfR	Receptor solúvel de transferrina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **1**
1.1 Metabolismo do ferro 1
1.2 Deficiência de ferro em gestantes no mundo e no Brasil 5
1.3 Legislação de fortificação de alimentos com ferro 8
2 OBJETIVOS **9**
3 MATERIAL E MÉTODOS **10**
3.1 Casuística **10**
3.2 Métodos Laboratoriais 11
3.2.1 Coleta das amostras de sangue 11
3.2.2 Avaliação do consumo alimentar 11
3.2.3 Avaliação antropométrica 11
3.2.4 Determinações das concentrações de ferro sérico e da capacidade total de ligação com ferro (CTLF) 12
3.2.5 Determinação da concentração da ferritina sérica 12
3.2.6 Determinações hematológicas e de parâmetros bioquímicos 12
3.2.7 Determinação da concentração do receptor solúvel de transferrina 12
3.3 Análises estatísticas 13
4.0 RESULTADOS **15**
4.1 Características gerais das gestantes 15
4.2 Avaliação do consumo alimentar 16
4.3 Classificação das gestantes em grupos 16
4.4 Freqüências de deficiência de ferro, anemia e anemia ferropriva 17
4.5 Concentrações dos parâmetros que avaliam o estado de ferro (ferro sérico, CTLF, ferritina sérica e saturação de transferrina) no sangue durante a gravidez nos grupos 19
4.6 Correlação entre ferro ingerido na dieta e parâmetros de avaliação do estado do ferro no organismo na idade gestacional de 36 semanas 22
4.7 Associação entre fatores maternos e baixo peso ao nascer 24
5.0 DISCUSSÃO **26**
6.0 CONCLUSÕES **32**
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **33**
ANEXOS **38**

1. INTRODUÇÃO

1.1 Metabolismo do ferro

O ferro é um elemento essencial para o metabolismo humano. . Participa da formação da hemoglobina e mioglobina, além de outras substâncias, como os citocromos e peroxidase. O ferro está presente em diversas proteínas do nosso organismo, como por exemplo, nas aconitases, lipoxigenases, catalases, peroxidases e ferredoxinas. Também tem um papel importante em reações de transferência de elétrons (BEUTLER, 2006).

A hemoglobina é formada por quatro cadeias polipeptídicas chamadas globinas; cada uma dessas cadeias tem um grupo heme, no qual está inserido o ferro, ou seja, cada molécula de hemoglobina contém 4 átomos de ferro e é nesse elemento que ocorre a ligação com o oxigênio, que será transportado a todo organismo.

A ligação do oxigênio com o ferro é fraca e reversível, o que permite a sua ligação nos pulmões e sua posterior liberação nos capilares teciduais. O fator mais importante para que ocorra a difusão do oxigênio dos pulmões para o sangue é a pressão de O_2 (PO_2). Nos capilares pulmonares, a PO_2 é alta, possibilitando assim a ligação do oxigênio com a hemoglobina; nos capilares teciduais, a PO_2 é baixa, o que acarreta na liberação do oxigênio. A ligação do oxigênio com a hemoglobina ocorre com uma das seis ligações de coordenação do ferro. Além disso, o oxigênio é transportado na forma molecular e não na forma iônica, de forma que quando liberado fica disponível na forma molecular dissolvida (GUYTON, 1992).

A principal forma de obtenção de ferro é através da dieta. Os alimentos mais ricos nesse metal são as carnes vermelhas, as quais são constituídas de mioglobina e hemoglobina, portanto o ferro é proveniente do heme (chamado ferro-heme). Porem, o ferro pode ser proveniente de vegetais, principalmente aqueles com cor verde-escuro, como o espinafre ou de grãos, como o feijão, e nestes alimentos o ferro é chamado de não-heme (SHARP; SRAI, 2007).

O ferro do tipo heme contempla aproximadamente 10% da ingestão diária, enquanto o tipo não-heme corresponde a aproximadamente 90%. Embora ocorra

uma maior ingestão de ferro não-heme, sua absorção é reduzida, cerca de 1% a 10%; a maior parte de absorção de ferro vem do tipo heme (SHARP; SRAI, 2007).

A maioria do ferro não-heme proveniente da dieta se apresenta na forma férrica (Fe^{3+}) e a menor parte em ferro ferroso (Fe^{2+}).

A absorção ocorre majoritariamente na porção do jejuno, embora também possa ocorrer em outros locais do intestino, mas a capacidade de absorção vai diminuindo ao longo do trato intestinal (FAIRBANKS; BEUTLER, 1995a).

A figura 1 mostra os mecanismos de absorção, tanto do ferro heme e do ferro não-heme. As vias de absorção do ferro são distintas. O ferro-heme é captado pela proteína carreadora de ferro (HCP1, *heme carrier protein* 1). Já o ferro férrico depende da ação de agentes redutores, que podem vir da dieta como a vitamina C, ou da proteína de membrana dos enterócitos (*duodenal cytochrome B* – Dcytb). A proteína Dcytb tem a função de reduzir o Fe^{3+} a Fe^{2+} para que possa ser absorvido pela via do DMT1. O ferro ferroso é captado pelo transportador de metal divalente (*divalent metal transporter* 1 - DMT1).

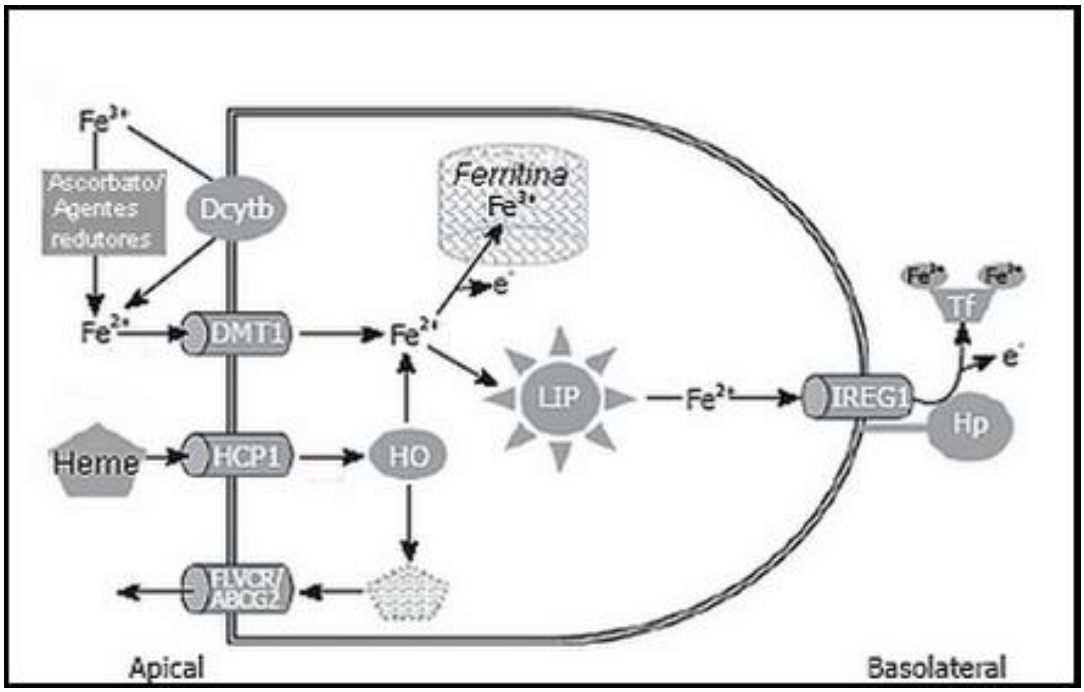

Figura 1. Absorção do ferro pelo organismo. O ferro não-heme proveniente da dieta (majoritariamente ferro férrico) é reduzido pelo citocromo duodenal b (*duodenal cytochrome B* – Dcytb) e outros agentes redutores vindos também da dieta a Fe^{2+}, sendo então transportado através da membrana pela proteína transportadora de metal divalente1 (*divalent metal transporter 1*-DMT1), podendo ficar disponível no pool de ferro (Labile iron pool-LIP) para depois ser liberado da célula via ferroportina (IREG1), ou ser oxidado e se ligar à ferritina para estoque. O ferro heme é absorvido via proteína carreadora heme 1 (*heme carrier protein 1* -HCP1) e clivado pela heme oxigenase 1 (HO) em bilirrubina (que pode ser liberada pelas proteínas ABCG2-ATP *binding cassete protein* e FLVCR-feline *leukaemia virus C receptor protein*) e Fe^{2+}. Legenda: Hp-hefaestina; Tf-transferrina. Adaptado de Sharp; Srai, 2007.

Após a absorção, o Fe^{2+} pode ficar a disposição para ser exportado do enterócito via ferroportina (IREG1), ou volta a ser oxidado para se ligar à ferritina, ficando assim de estoque na célula. Isso também ocorre com o ferro heme, só que ele precisa ser separado do grupo heme pela heme oxigenase 1 (HO). Assim, o ferro fica disponível para ser transportado para onde for necessário (SHARP; SRAI, 2007).

O transporte do ferro é feito pela transferrina, que tem a capacidade de se ligar a dois átomos de ferro conjuntamente. Mas para que ocorra essa ligação, o ferro precisa estar no estado férrico, assim sendo, logo que ocorre a via de liberação do ferro pela ferroportina, ele é oxidado pela proteína hefaestina (HP) (BEUTLER, 2006).

O ferro não é excretado, porém ocorrem algumas perdas deste íon pela pele, descamação das células epiteliais do intestino, pequenos sangramentos, e

nas mulheres, a perda é decorrente do volume de sangue na menstruação. As perdas de ferro acontecem na ordem de 1 mg por dia. Nas mulheres no período de menstruação, essa perda é um pouco maior, cerca de 2 mg (BEUTLER, 2006). Sendo assim, toda a regulação da concentração de ferro no organismo é feita através da maior ou menor absorção pelo intestino.

A absorção do ferro é regulada pelas concentrações de ferro no organismo, desse modo, quando os estoques de ferro estão adequados, há menor absorção e quando os estoques estão diminuídos, ocorre o inverso.

A necessidade diária mínima de ferro varia de acordo com o sexo e idade do individuo. Crianças necessitam de cerca de 1mg por dia, já os homens necessitam de 0,5 mg. Mulheres não grávidas necessitam de 2 mg, e as gestantes cerca de 3 mg por dia (FAIRBANKS; BEUTLER, 1995a).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a ingestão diária recomendada de ferro na dieta para homens adultos é de 13,7 mg (10% de biodisponibilidade). Já para as mulheres adultas essa recomendação é de 29,4 mg (10% de biodisponibilidade). Para as gestantes, é recomendado o uso de suplementos de ferro (100 mg), diariamente, por gestantes não anêmicas. Caso a gestante esteja anêmica, doses maiores são necessárias.

A presença de deficiência de ferro ou sobrecarga de ferro (estado de ferro no organismo) pode ser avaliada pela determinação das concentrações de ferro sérico, da capacidade total de ligação ao ferro (CTLF), ferritina sérica e do receptor solúvel de transferrina. A saturação de transferrina é calculada e corresponde ao valor da razão entre o ferro sérico e a CTLF, multiplicado por 100. Estes parâmetros devem ser utilizados em conjunto para caracterizar a presença de deficiência ou sobrecarga de ferro.

Os valores normais destes parâmetros variam de acordo com a idade, sexo e no caso das mulheres, se existe ou não gravidez. Para o ferro sérico, valores abaixo de 60µg/dL são considerados baixos (PAIVA *et al.* 2000; FAIRBANKS, BEUTLER, 1995b), para homens. Para as mulheres o valor é 10µg/dL menor (FAIRBANKS, BEUTLER, 1995b).

Não existe um consenso para os valores de corte da ferritina sérica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) determina valores abaixo de 15 µg/L como ponto de corte para deficiência de ferro. Mas valores entre 10 a 20 µg/L podem ser considerados também como ponto de corte (BEUTLER, 2006).

Para a CTLF, valores considerados normais variam entre 250-390 µg/L (PAIVA; RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000); para a saturação de transferrina, valores acima de 15% para que um indivíduo não seja considerado deficiente de ferro (FAIRBANKS, BEUTLER, 1995b).

Quanto ao receptor solúvel de transferrina (sTfR), também não existe um consenso entre os valores normais, pois estes podem variar conforme o método de ensaio. Beguin (2002) observou concentrações de 5.0 $\pm$1.0 mg/L (média $\pm$ desvio padrão) em 165 indivíduos normais. No estudo, não houve diferença entre sexo ou idade entre 18-80 anos, mas os valores eram um pouco maiores em recém-nascidos. Choi e colaboradores (2000) observaram que na gravidez ocorre uma elevação dos valores do sTfR de acordo com a idade gestacional, sendo normalizada a concentração após 12 semanas do parto.

1.2 Deficiência de ferro em gestantes no mundo e no Brasil

A necessidade de ferro durante a gravidez aumenta devido ao fato da mulher ter que suprir o crescimento do feto e também o aumento da massa de hemácias da própria gestante e do feto. Desse modo, as gestantes apresentam alto risco de ter deficiência de ferro ou se tornarem anêmicas durante a gravidez (BOTHWELL, 2000). A deficiência de ferro ocorre quando existe um déficit de ferro no organismo. Existem vários estágios da deficiência de ferro. O primeiro estágio se caracteriza pela redução nas concentrações de ferritina sérica (que é diretamente proporcional aos estoques de ferro nos tecidos). Neste estágio os estoques de ferro no organismo estão baixos, porém as concentrações de hemoglobina e de ferro sérico estão normais, bem como os valores da saturação de transferrina. O segundo estágio é caracterizado pela redução das concentrações de ferro circulante (ferro sérico) e em estoque (ferritina sérica), e finalmente, o terceiro estágio é caracterizado pela redução na taxa de

hemoglobina. A anemia por deficiência de ferro (ferropriva) se caracteriza pela depleção ou diminuição dos estoques de ferro, baixas concentrações de hemoglobina e de ferro sérico e valores reduzidos da saturação de transferrina (BEUTLER, 2006).

A deficiência de ferro e a anemia em gestantes são consideradas como problema de saúde pública. Bothwell (2000) fez uma revisão sobre os requerimentos de ferro durante a gravidez e confirma que a demanda de ferro nas gestantes é maior em relação às não gestantes, porém a absorção de ferro no primeiro trimestre diminui, devido ao fato da mulher parar de menstruar, e aumenta durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, pois nesses períodos ocorre o aumento na quantidade de hemácias e também há o crescimento do feto e formação da placenta.

Bergmann e colaboradores (2002) encontraram prevalência de 40,7% de gestantes com deficiência de ferro (sTfR > 3,3 mg/dL) em um grupo de 378 mulheres alemãs estudadas. Os autores também encontraram uma freqüência de 13,6% de anemia. Em 28 gestantes (12%, N=242) os resultados apontaram anemia ferropriva. As coletas de sangue foram feitas no final da gestação, pouco antes das mulheres entrarem na sala de parto.

Um estudo realizado na Dinamarca mostrou que as gestantes de origem dinamarquesa (N=205) apresentavam menor freqüência de anemia (4,9%) do que aquelas de origem não dinamarquesa (N=406) cuja freqüência de anemia foi de 20,0% (NYBO *et al*, 2007). Os autores não estudaram a causa dessa diferença, mas propõe que para gestantes não dinamarquesas métodos mais amplos para o diagnóstico de deficiência de ferro sejam aplicados e também ocorra um aconselhamento nutricional.

Em 2005, Iannotti e colaboradores estudaram 80 adolescentes afro-americanas grávidas provenientes de um centro de saúde afiliado ao Johns Hopkins hospital, nos Estados Unidos e verificaram que o número de mulheres com concentração maior que 11 g/dL de hemoglobina no primeiro trimestre (cerca de 56%), foi diminuindo durante o período gestacional (cerca de 26% no segundo e 14,3% no terceiro trimestre). Os autores estudaram outros parâmetros que se

relacionam com o estoque de ferro no organismo, como a concentração sérica do receptor de transferrina, ferritina sérica, e concluíram que na população estudada existe uma alta prevalência de anemia ferropriva (50%) no terceiro trimestre e que os estoques de ferro apresentavam-se muito abaixo do normal.

Engmann e colaboradores (2007) realizaram um estudo com 428 grávidas em Gana e encontraram freqüências de 34% de anemia, 16% de deficiência de ferro e 7,5% de anemia ferropriva.

Em um estudo realizado no Brasil, Guerra e colaboradores (1992) avaliaram 363 gestantes que não faziam uso de suplementação de ferro, sendo estas gestantes classificadas segundo o seu trimestre de gestação, em oito centros de saúde do Butantã. As gestantes foram classificadas em trimestres, pois eram todas de primeira consulta nos centros de saúde. Os autores encontraram um total de 45 gestantes anêmicas em toda a população estudada, sendo a prevalência de anemia de 3,6% (n=7) nas gestantes de primeiro trimestre (N=196); 20,9% (n=29) nas gestantes de segundo trimestre (N=139) e 32,1% (n=9) nas gestantes de terceiro trimestre (N=28).

Em 2007, Bresani e colaboradores realizaram estudo transversal utilizando o banco de dados de 318 gestantes que foram atendidas no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), em Recife, Brasil, e utilizaram dois pontos de corte para determinar anemia (Hemoglobina <11 g/dL e <10,5 g/dL) e o valor de ferritina <12ng/mL para deficiência de ferro. Ao utilizar o valor de Hb <11g/dL, foi encontrado prevalência de 56,6% de anemia e 10,7% de anemia ferropriva. No entanto, quando os autores utilizaram o valor de corte de hemoglobina de 10,5g/dL, houve redução nas freqüências, ou seja, 37,4% das mulheres apresentaram anemia e 7,9% anemia ferropriva.

Paiva e colaboradores (2007) encontraram prevalência de 19% de anemia e 30,5% de deficiência de ferro em 95 parturientes provenientes da cidade de Jundiaí, São Paulo.

1.3 Legislação de fortificação de alimentos com ferro

A fortificação de alimentos com ferro tem sido usada como estratégia para a diminuição da freqüência de deficiência de ferro e da anemia ferropriva em todo o mundo. No Brasil e na maioria dos países da América do Sul, a fortificação é feita nas farinhas de milho e trigo. Já em países do sudeste asiático, os alimentos que são fortificados são: arroz nas Filipinas; molho de peixe no Vietnã e o molho de soja na China. Estudos realizados nesses países têm demonstrado que essas estratégias têm apresentado resultados positivos (MANNAR; GALLEGO, 2002).

Desde 1978 com a Resolução nº 12 da Comissão Nacional de Normas e Padrões de Alimentos (CNNPA), o Governo Federal do Brasil permite o enriquecimento de alimentos com ferro. A Resolução nº 12 de 1978 foi revogada em 1998, no item de alimentos enriquecidos pela Portaria nº 31, de 13 de Janeiro de 1998. Em 2002, o governo brasileiro, através da RDC nº 344 da ANVISA (Agencia Nacional De Vigilância Sanitária) torna obrigatória a fortificação de farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico, numa tentativa de contribuir para uma maior ingestão dessas substâncias pela população brasileira, visto que a dieta da maioria das pessoas no país é deficiente nesses elementos.

Além da obrigatoriedade de fortificação das farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico, o Governo Federal institui o Programa Nacional de Suplementação de Ferro através da Portaria nº 730 de 13 de Maio de 2005. Esse programa tem como finalidade reduzir a prevalência de anemia por deficiência de ferro em crianças de 6 a 18 meses, gestantes e mulheres no pós-parto em todo o país. Para isso, os centros de saúde devem fornecer comprimidos de sulfato ferroso, na dosagem de 60 mg de ferro elementar, a partir da 20ª semana da gravidez até o final da gestação. Além do sulfato ferroso, ainda são fornecidos comprimidos de ácido fólico, com a dosagem de 5 mg. Os comprimidos devem ser tomados diariamente, uma vez por dia. Para as mulheres no pós-parto, até o terceiro mês, são fornecidos os compridos de ferro com as mesmas dosagens e periodicidade da suplementação das grávidas.

2.0 OBJETIVOS

1- Avaliar as freqüências de deficiência de ferro e anemia ferropriva, considerando a idade gestacional;

2- Determinar a evolução dos parâmetros que avaliam o estado de ferro ao longo da gravidez;

3- Avaliar a correlação entre o consumo de ferro na dieta e os valores séricos dos parâmetros que avaliam o ferro (circulante e em depósito) em gestantes com 36 semanas;

4- Avaliar se existe associação entre as concentrações séricas maternas de ferro (saturação de transferrina e ferritina); consumo de ferro na dieta; fatores maternos (dados sócio-demográficos e nutricionais) e o peso ao nascer dos bebes.

3.0 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

Durante o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2006, foram convidadas a participar deste estudo as gestantes que procuraram atendimento pré-natal nos Centros de Saúde: Centro de Saúde-Escola Samuel Barnsley da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, UBS da Vila Dalva (Engenheiro Guilherme Henrique Pinto Coelho) e UBS do Rio Pequeno (Dr. Paulo de Barros França). Das mulheres contatadas, 183 aceitaram participar do projeto e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, ficando com uma das vias.

Para completar o protocolo, era necessária a obtenção de amostras sangüíneas nas três idades gestacionais preconizadas (16, 28 e 36 semanas); o que não foi possível para 44% das participantes. Assim sendo, apenas 103 gestantes finalizaram o protocolo.

As gestantes foram consultadas sobre a vontade de participar deste estudo e as que concordaram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este estudo faz parte de um estudo maior chamado “Avaliação nutricional, bioquímica e molecular relacionadas ao metabolismo da cobalamina durante o processo gestacional”, no qual foi avaliada a evolução das concentrações das vitaminas (cobalamina, folato e vitamina B6), dos metabólitos e finalmente, o estado do ferro durante a gravidez.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas gestantes com idades gestacionais até 16 semanas. Foram excluídas gestantes que usavam medicamentos, tais como fenitoína, barbitúricos, valporato de sódio, nitrofurantoína e acido folínico; que apresentavam doenças

metabólicas (diabetes, hipertensão, etc.), neoplasias e doenças crônicas, alterações renais e hepáticas.

3.2 Métodos Laboratoriais

3.2.1 Coleta das amostras de sangue

Foram colhidos 20 mL de sangue por meio de punção venosa em tubos à vácuo contendo K_3EDTA nas idades gestacionais de 16, 28 e 36 semanas. Utilizou-se tubo sem anticoagulante à vácuo para obtenção de soro. O soro foi separado em até uma hora após a coleta, sendo posteriormente armazenado em refrigeração a -80° C.

3.2.2 Avaliação do consumo alimentar

Foram aplicados três inquéritos recordatórios de 24 horas para cada mulher nas idades gestacionais de 16, 28 e 36 semanas. Os IR24h foram aplicados nos mesmos dias que as coletas de sangue. A análise nutricional dos IR24h foi realizada com o auxilio do programa *World Food Dietary Assessment* (WFOOD 2.0). A média dos nutrientes dos três IR24h foi considerada como a dieta habitual do período gestacional e correlacionada com os parâmetros bioquímicos obtidos. Para a análise estatística, cada nutriente foi ajustado pela energia total ingerida, segundo o método residual proposto por Willett *et al.* (1997).

Para a avaliação do estado nutricional utilizamos o critério de classificação recomendado pela OMS (1995), sendo os parâmetros adequados de consumo de ferro comparado aos valores preconizados pela National Academy of Science, que estabeleceu as DRIs (Dietary Reference Intake).

3.2.3 Avaliação antropométrica

As gestantes foram pesadas em balanças com precisão de 100g e a altura medida em estadiômetro. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido pela razão do peso (kg) pela altura (m) ao quadrado.

3.2.4 Determinações das concentrações de ferro sérico e da capacidade total de ligação com ferro (CTLF)

A determinação do ferro sérico foi realizada no aparelho Advia 1650® BAYER (Bayer Healthcare, divisão da BAYER S.A, São Paulo, Brasil) (método colorimétrico). A capacidade total de ligação com o ferro foi realizada através do método de Goodwin modificado.

3.2.5 Determinação da concentração da ferritina sérica

A concentração da ferritina sérica foi determinada através do Kit Axsym System® (Abbott, Illinois, EUA) (ensaio imunoenzimático de micropartículas MEIA).

3.2.6 Determinações hematológicas e de parâmetros bioquímicos

Foi utilizado o contador eletrônico de células Cell Dyn® da Abbott (Abbott, Illinois, EUA) para obtenção das determinações hematológicas.

3.2.7 Determinação da concentração do receptor solúvel de transferrina

A concentração do receptor solúvel de transferrina no soro (sTfR) foi determinada através do kit Human sTrF Quantikine® IVD® da R&D Systems (R&D Systems, Inc., Minnesota, EUA).

3.2.8 Critérios adotados para caracterizar deficiência de ferro e anemia ferropriva

O valor de corte para deficiência de ferro, adotado neste estudo, foi ferritina sérica <12 µg/L. Foi considerado anemia ferropriva quando a gestante apresentou concentração de hemoglobina inferior a 11g/dL e concentração de ferritina sérica inferior a 12 µg/L.

3.3 Análises estatísticas

O banco de dados foi construído no programa EXCEL 97 (Microsoft). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os programas: SPSS versão 16.0 e programas R versão 2.8.0 para sistema operacional Windows.

As gestantes foram classificadas em seis grupos conforme a suplementação com ferro em cada idade gestacional: as mulheres que não utilizaram essa suplementação foram incluídas no grupo 1 (N=21); enquanto as participantes que fizeram o uso de suplementação em todas as idades gestacionais, até 16 semanas de gravidez e com 28 e 36 semanas de gestação foram incluídas nos grupos 2 (N= 17), 3 (N=12) e 4 (N=24), respectivamente. Os outros 2 grupos foram constituídos por mulheres que utilizaram a suplementação somente com 28 semanas de gestação (Grupo 5, N= 19) e com 36 semanas de gestação (grupo 6, N= 10).

Para a comparação de freqüências foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Foi feito também teste de normalidade para todos os dados que foram sujeitos à analise estatística.

Foi utilizada a Análise de variância (ANOVA) para a comparação das médias da concentração de hemoglobina entre os grupos durante as idades gestacionais. Quando houve diferença significativa na ANOVA foi realizado o teste *post-hoc* de Tukey (teste paramétrico).

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para os dados de ingestão de ferro da dieta (ferro proveniente de carne e ferro total) e parâmetros de avaliação do estado do ferro no organismo (ferro sérico, CTLF, saturação de transferrina, ferritina sérica e sTfR) para as gestantes na idade gestacional de 36 semanas. A seguir, o mesmo teste foi aplicado novamente, porém com ajuste pelo uso de suplementação com ferro. Foi utilizada a Análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, para avaliar a evolução dos parâmetros de avaliação do estado do ferro no organismo durante a gestação. Quando houve diferença na ANOVA de medidas repetidas, foi realizado o teste *post-hoc* de Tukey para detectar as diferenças entre idades gestacionais e entre os grupos.

Para a associação dos fatores maternos com o baixo peso ao nascer dos bebês foi utilizado o método de regressão linear múltipla com seleção de variáveis (*stepwise*). O baixo peso ao nascer (valores inferiores ao quartil mais baixo do peso) foi considerado como variável dependente e no modelo foram incluídas as seguintes variáveis independentes maternas: saturação de transferrina e ferritina sérica (representando as concentrações de ferro no sangue), log do ferro total ajustado e log de ferro carnes ajustado (como variáveis do consumo alimentar), IMC, idade, renda per capita, número de gestações e escolaridade (características gerais das gestantes).

As variáveis que obtiveram significância no modelo de regressão linear múltipla foram escolhidas para verificar o risco relacionado ao aborto (odds ratio e intervalo de confiança de 95%) no modelo de regressão logística múltipla.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5% ($p < 0,05$).

4.0 RESULTADOS

4.1 Características gerais das gestantes.

A princípio, foram incluídas 183 mulheres no estudo, mas apenas 103 gestantes (56%) concluíram o protocolo, com coletas nas três idades gestacionais estudadas (16, 28 e 36 semanas de gravidez). A perda de seguimento por 44% das participantes foi devida aos seguintes motivos: 40 desistiram de participar da pesquisa, 12 mudaram de endereço (cidade ou estado), 12 apresentaram perdas fetais, 6 deram à luz antes da última coleta, houve perda de contato com 6 das gestantes por terem mudado de telefone e endereço e 4 mulheres foram excluídas (três apresentaram hipertensão e uma fazia uso de medicamento listado nos critérios de exclusão).

Tabela 1. Características gerais das gestantes que completaram o estudo

Variáveis	Média (desvio padrão)	N
Idade (anos)	25,8 (5,5)	103
Número de gestações (incluindo a atual)	2,2 (1,2)	103
Peso antes do início da gravidez (kg)*	59,3 (11,6)	91
Ganho de peso durante a gravidez (kg)*	11,8 (5,4)	91
IMC com 16 semanas de gestação (kg/m^2)	24,7 (4,3)	103
IMC com 36 semanas de gestação (kg/m^2)	28,3 (4,1)	103
Escolaridade (anos estudados)	8,5 (2,8)	103
Renda per capita (R$)	276,54 (163,10)	103

IMC: Índice de Massa Corpórea; N: número de gestantes
* Doze gestantes não informaram o peso antes da gravidez

Dentre as 103 gestantes estudadas, 3 (2,9%) tinham o índice de massa corpórea (IMC) abaixo de 19 (falta de peso), 66 (64,1%) entre 19,1 e 25,8 (normal), 11 (10,7%) entre 25,8 e 27,3 (marginalmente acima do peso), 16 (15,5%) entre 27,4 e 32,2 (acima do peso) e 7 (6,8%) acima de 32,3 (obeso). A distribuição

das gestantes segundo o grupo étnico foi: 56,3% brancas; 26,2% pardas; 16,5% negras e 1,0% asiáticas.

4.2 Avaliação do consumo alimentar

A tabela 2 mostra os resultados do consumo alimentar de 101 gestantes, uma vez que não foi possível obter os inquéritos recordatórios de 24h de duas das gestantes em uma das idades gestacionais.

Tabela 2. Avaliação da ingestão de energia e nutrientes (dados brutos) estimados pela média dos três IR24h de 101 gestantes*

	Dados brutos	
	Média (Desvio padrão)	**Mediana**
Energia (kcal)	2193 (760)	2040
Proteína total (g)	77,3 (30,0)	72,7
Proteína carne (g)	34,4 (18,5)	30,0
Proteína animal (g)	45,7 (20,7)	43,1
Carboidratos (g)	291,1 (114,0)	278
Gordura Total (g)	82,7 (29,3)	77,4
Ferro Total (mg)	10,2 (4,6)	9,6
Ferro carne (mg)	2,4 (1,6)	2,0

IR24h: inquérito recordatório de 24 horas
*Duas das gestantes não possuíam o IR24h em uma das idades gestacionais, e seus dados não foram considerados na analise estatística.

4.3 Classificação das gestantes em grupos

As participantes do estudo foram distribuídas em seis grupos, em relação ao uso do suplemento de ferro durante a gravidez, como mostra a Figura 2.

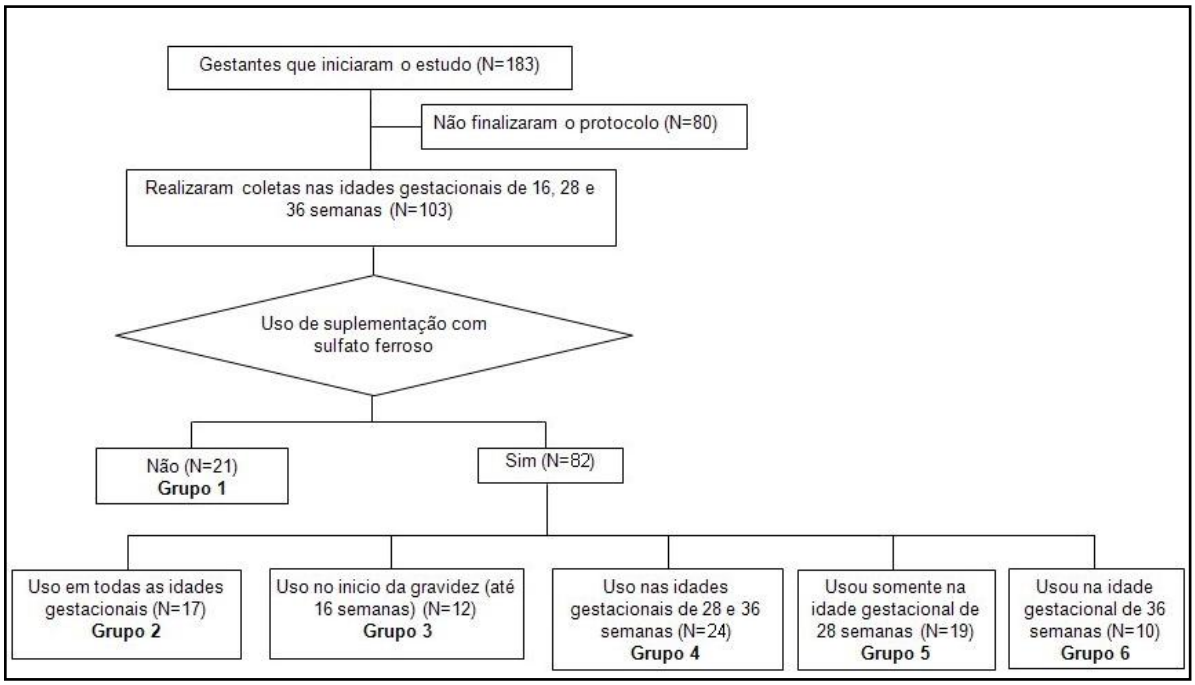

Figura 2 Organização das gestantes desde o início do estudo

4.4 Freqüências de deficiência de ferro, anemia e anemia ferropriva

A freqüência de deficiência de ferro foi de 12,6% nas mulheres com idade gestacional de 16 semanas, de 48,5% na idade gestacional de 28 semanas e 65,0% na idade gestacional de 36 semanas, quando o critério adotado foi concentração de ferritina < 12 µg/L. Porém, se o critério adotado for saturação de transferrina < 15,0%, as freqüências são: 7,8%, 35,0% e 46,5%, respectivamente para o primeiro, segundo e terceiro trimestres.

As freqüências de anemia ferropriva foram: 1,95%, 8,73% e 16,50% nas idades gestacionais de 16, 28 e 36 semanas, respectivamente.

As freqüências de deficiências de ferro, bem como as freqüências de anemia e anemia ferropriva e a concentrações de hemoglobina das gestantes estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Concentração de hemoglobina e freqüência de deficiência de ferro, anemia, e anemia ferropriva nas gestantes segundo idade gestacional e grupos

Idade gestacional/Grupos	Concentração de hemoglobina (g/dL) Média (IC95%)	Freqüência de deficiência de ferro[Ψ] N (%)	Freqüência de anemia N (%)	Freqüência de anemia Ferropriva N(%)
16 semanas				
Grupo 1 (n=21)	12,1 (11,7-12,5)	2 (9,5)	2 (9,5)	0
Grupo 2 (n=17)	11,5 (11,0-12,0)[a]	3 (17,4)	4 (23,5)	1(5,8)
Grupo 3 (n=12)	12,7 (12,3-13,0)[a]	0	0	0
Grupo 4 (n=24)	12,1 (11,8-12,5)	4 (16,6)	2 (8,3)	0
Grupo 5 (n=19)	11,9 (11,4-12,4)	3 (15,7)	4 (22,2)	1 (5,2)
Grupo 6 (n=10)	11,8 (10,8-12,8)	1 (10,0)	3 (30,0)	0
P valor	0,041*	0,405***	1,000**	1,000**
28 semanas				
Grupo 1 (n=21)	11,5 (11,1-12,0)	11(52,3)	5 (23,8)	2 (9,5)
Grupo 2 (n=17)	11,3 (10,8-11,8)	5 (29,4)	5 (29,4)	0
Grupo 3 (n=12)	12,3 (11,8-12,8)	4(33,3)	0	0
Grupo 4 (n=24)	11,6 (11,3-12,0)	14 (58,3)	6 (25,0)	5 (20,8)
Grupo 5 (n=19)	11,6 (11,2-12,0)	9 (47,3)	3 (15,8)	1 (5,2)
Grupo 6 (n=10)	11,3 (10,8-11,8)	7 (70,0)	3 (30,0)	1 (10,0)
P valor	0,092	1,000**	1,000**	1,000**
36 semanas				
Grupo 1 (n=21)	11,5 (11,0-12,0)	19 (90,4)	7 (33,3)	7 (33,3)
Grupo 2 (n=17)	11,5 (11,0-12,0)	10 (58,8)	5 (29,4)	3 (17,6)
Grupo 3 (n=12)	12,1 (11,5-12,7)	11 (91,7)	3 (25,0)	2 (16,6)
Grupo 4 (n=24)	11,8 (11,4-12,3)	12 (50,0)	2 (8,3)	1(4,1)
Grupo 5 (n=19)	11,4 (11,0-11,9)	14 (73,6)	7 (36,8)	4 (21,0)
Grupo 6 (n=10)	12,0 (10,8-13,3)	1 (10,0)	2 (20,0)	0
P valor	0,440	1,000**	1,000**	1,000**

Ψ critério adotado para caracterizar deficiência de ferro: concentração de ferritina sérica < 12µg/L.
*Foi feito ANOVA e após o teste Post-hoc Tukey.
Teste exato de Fisher, * Qui-quadrado
[a] A concentração de hemoglobina do grupo 2 é diferente da concentração do grupo 3 (teste Post-Hoc Tukey)

Em todos os grupos estudados houve aumento da freqüência de deficiência de ferro ao longo da gravidez, mas as freqüências de anemia ferropriva não tiveram diferença significativa.

4.5 Concentrações dos parâmetros que avaliam o estado de ferro (ferro sérico, CTLF, ferritina sérica e saturação de transferrina) no sangue durante a gravidez nos grupos

Houve diferença significativa entre as concentrações de ferritina sérica nas idades gestacionais de 16 e 28 e 16 e 36 semanas. As concentrações de ferritina sérica nas idades gestacionais de 28 e 36 foram menores do que aquelas encontradas na 16ª semana. No entanto, não houve diferença entre os grupos (*p* = 0,183, teste de Tukey) e também, não houve interação entre os grupos e as idades gestacionais (*p* = 0,298) (Figura 3).

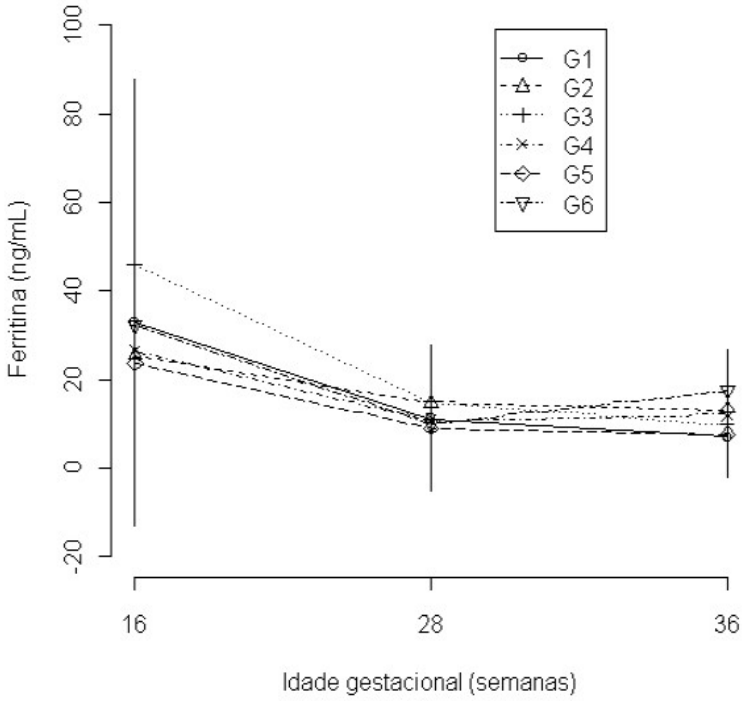

Figura 3 Média geométrica e desvio padrão das concentrações de ferritina segundo a idade gestacional e grupo. Houve diferença significativa entre as idades 16 e 28 e 16 e 36 semanas (*p* <0,001, teste de Tukey). Não houve diferença entre os grupos (*p* = 0,183 ANOVA de medidas repetidas) e nem interação significativa entre grupos e idade gestacional (*p* = 0,298)

As concentrações de ferro sérico foram similares entre os grupos, não havendo diferença na interação entre grupo e idade gestacional, porém houve diferença significativa entre as idades gestacionais. A concentração de ferro foi significativamente maior na idade gestacional de 16 semanas quando comparada com 28 e 36 semanas (Figura 4).

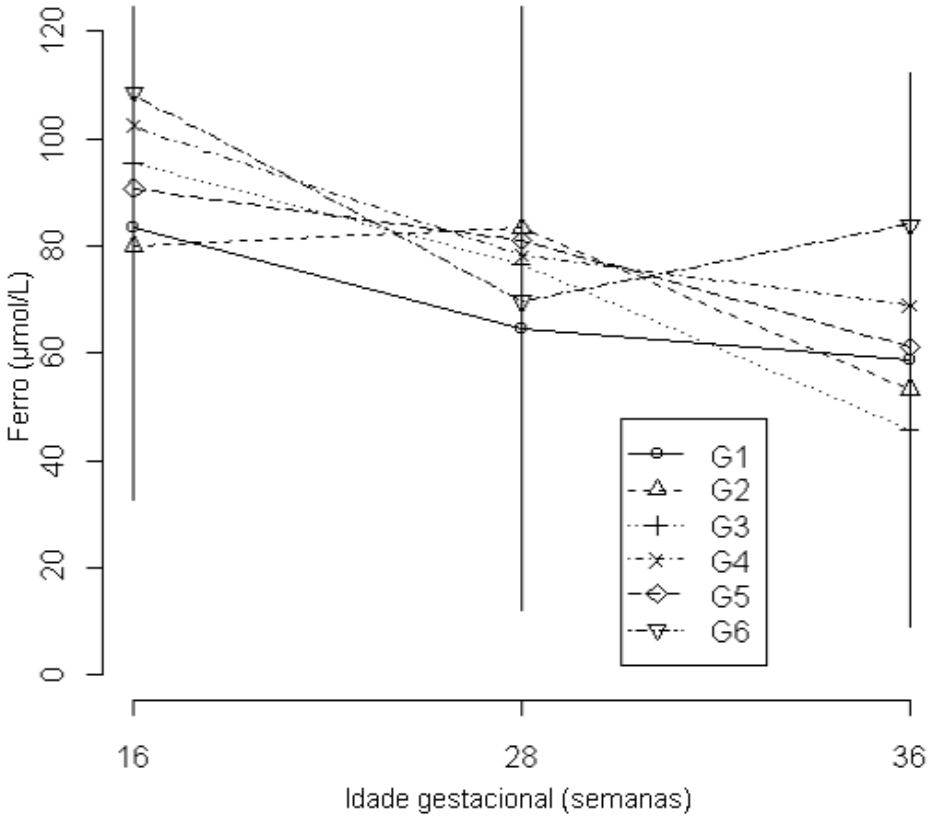

Figura 4 Média geométrica e desvio padrão das concentrações de ferro sérico segundo idade gestacional e grupo. Houve diferença significativa entre as idades 16 e 28 (p = 0,013, teste de Tukey) e 16 e 36 semanas (p <0,001, teste de Tukey). Não houve diferença entre os grupos (p = 0,128 ANOVA de medidas repetidas) e nem interação significativa entre grupos e idade gestacional (p = 0,499).

As concentrações de foram CTLF significativamente diferentes entre os grupos 3 (mulheres que usaram a suplementação de ferro até 16 semanas de gravidez) e o grupo 5 (mulheres que usaram a suplementação de ferro somente na 28 semana). Também foi observada uma diferença significativa entre todas as idades gestacionais, sendo as concentrações de CTLF na idade gestacional de 16 semanas menor quando comparada com 28 e 36 semanas. As concentrações na

idade gestacional de 28 semanas também foram significativamente menores quando comparadas à idade gestacional de 36 semanas. . Não houve interação entre grupo e idade gestacional (Figura 5).

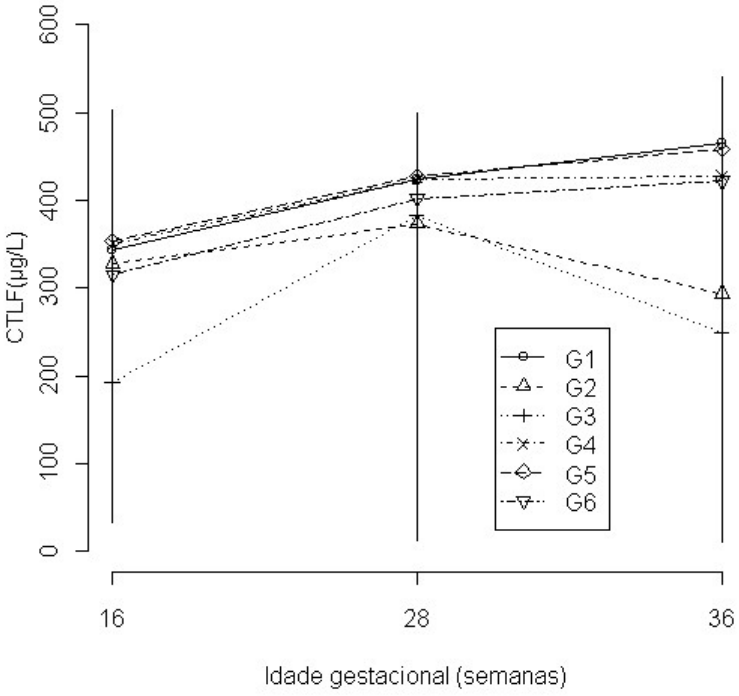

Figura 5 Média geométrica e desvio padrão das concentrações de CTLF segundo idade gestacional e grupos. Houve diferença significativa entre as idades 16 e 28 (*p* <0,001, teste de Tukey) ,16 e 36 (*p* <0,001, teste de Tukey) e 28 e 36 semanas (*p* =0,022, teste de Tukey). Houve diferença entre os grupos 3 e 5 (*p* = 0,049 ANOVA de medidas repetidas) e não houve interação significativa entre grupos e idade gestacional (*p* = 0,968).

Não houve diferença significativa entre os grupos para a variável saturação de transferrina e também não encontramos interação entre grupo e idade gestacional. Só foram encontradas diferenças significativas entre as idades gestacionais, sendo as porcentagens significativamente maiores na idade gestacional de 16 semanas quando comparadas às porcentagens nas idades gestacionais de 28 e 36 semanas. Também houve diferença entre as idades gestacionais de 28 e 36 semanas.

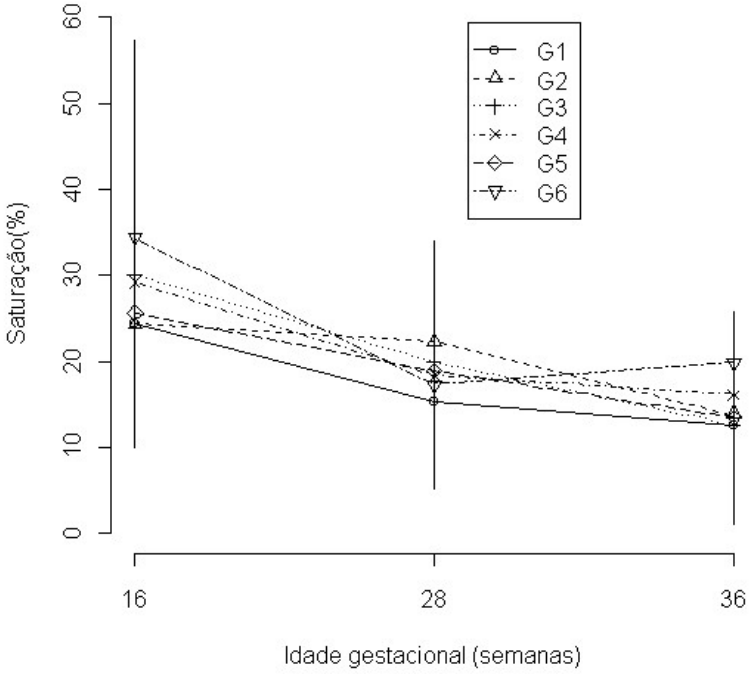

Figura 6 Média geométrica e desvio padrão da porcentagem de saturação de transferrina segundo idade gestacional e grupos. Houve diferença significativa entre as idades 16 e 28 (*p* <0,001, teste de Tukey) , 16 e 36 (*p* <0,001, teste de Tukey) e 28 e 36 semanas (*p*=0,045, teste de Tukey). Não houve diferença entre os grupos (*p* = 0,128 ANOVA de medidas repetidas) e nem interação significativa entre grupos e idade gestacional (*p*= 0,549).

4.6 Correlação entre ferro ingerido na dieta e parâmetros de avaliação do estado do ferro no organismo na idade gestacional de 36 semanas

A tabela 4 mostra a correlação entre os parâmetros de avaliação do estado do ferro no organismo (ferro sérico, CTLF, saturação de transferrina, ferritina sérica e sTfR) e o ferro ingerido (ferro total e ferro de carnes) na dieta das gestantes no período gestacional de 36 semanas.

Tabela 4. Correlação de Spearman entre variáveis da dieta e do sangue na idade gestacional de 36 semanas

	Variáveis da dieta	
Variáveis do sangue na idade gestacional de 36 semanas	**Ferro total**	**Ferro de carne**
Ferro sérico	r=0,019 P=0,851 N=99	r=-0,143 P=0,159 N=99
CTLF	r=-0,091 P=0,371 N=99	r=0,128 P=0,207 N=99
Saturação da transferrina	r=0,028 P=0,785 N=99	r=-0,177 P=0,80 N=99
Ferritina sérica	r=0,087 P=0,389 N=101	r=0,010 P=0,921 N=101
sTfR	r=- 0,47 P=0,758 N=45	r=0,144 P=0,345 N=45

CTLF: capacidade total de ligação ao ferro; sTfR : receptor solúvel de transferrina no soro

O mesmo teste estatístico foi refeito com o ajuste da covariável uso de suplementos com ferro, com a finalidade de observar se o uso da suplementação poderia interferir nos resultados da correlação encontrada na tabela 4. Não houve diferença na significância dos testes, após o ajuste segundo uso ou não de suplementação (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação entre variáveis da dieta e do sangue, na idade gestacional de 36 semanas, com ajuste da covariável uso de suplementação durante a gravidez

	Variáveis da dieta	
Variáveis do sangue na idade gestacional de 36 semanas	**Ferro total**	**Ferro de carne**
Ferro sérico	r=- 0,380 P=0,713 N=96	r=- 0,139 P=0,171 N=96
CTLF	r=-0,056 P=0,585 N=96	r=0,095 P=0,354 N=96
Saturação da transferrina	r=-0,034 P=0,738 N=96	r=-0,151 P=0,137 N=96
Ferritina sérica	r=-0,050 P=0,624 N=96	r=0,064 P=0,533 N=96

CTLF: capacidade total de ligação ao ferro;

4.7 Associação entre fatores maternos e baixo peso ao nascer.

Um modelo de regressão linear múltipla foi realizado, considerando como variável dependente o baixo peso ao nascer (valores menores do que o primeiro quartil, <2920 g). Foram incluídas as variáveis independentes maternas: saturação de transferrina e ferritina sérica (representando as concentrações de ferro no sangue), log do ferro total ajustado e log de ferro carnes ajustado (como variáveis do consumo alimentar), IMC, idade, renda per capita, número de gestações e escolaridade (características gerais das gestantes). As variáveis selecionadas no modelo foram: saturação de transferrina, log do ferro de carnes ajustado, idade, renda per capita e número de gestações (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre o peso ao nascer (variável dependente) e as variáveis maternas (do sangue, da dieta e características gerais)

Variáveis independentes	Parâmetro	Erro Padrão	*p*
Intercepto	3079,75	151,16	**<0,001**
Saturação de transferrina	-8,63	2,35	**<0,001**
Log do ferro de carnes ajustado	159,04	64,25	**0,01**
Idade	-11,82	5,98	**0,04**
Renda per capita	0,91	0,17	**<0,001**
Número de gestações	111,84	26,33	**<0,001**

Regressão Linear múltipla com stepwise.
Variáveis independentes: Saturação de transferrina, log do ferro de carnes ajustado, idade, renda per capita, número de gestações, ferritina, log do ferro total ajustado, IMC e anos estudados.

Após os resultados obtidos pela regressão linear, selecionamos as variáveis que tiveram significância estatística e calculamos o odds ratio para essas características (Tabela 7).

Tabela 7. Odds ratio para o baixo peso ao nascer (< 2920 g) avaliada por regressão logística multivariada utilizando critério de seleção de variáveis *stepwise*

Variáveis independentes	OR (IC 95%)	*P*
Intercepto		
Saturação da transferrina	1,054 (1,025 – 1,085)	**<0,001**
Log do ferro de carnes ajustado	0,626 (0,288 – 1,342)	0,229
Idade	1,048(0,974 – 1,129)	0,208
Renda per capita	0,998 (0,995 – 1,000)	0,075
Número de gestações	0,758 (0,526 – 1,059)	0,119

Variáveis independentes: saturação da transferrina, Log do ferro de carnes ajustado, idade, renda per capita e número de gestações

5.0 DISCUSSÃO

A deficiência de ferro e a anemia ferropriva ainda são consideradas problemas de saúde pública no Brasil e em diversos países (WHO, 2001). No Brasil, uma recente revisão que avaliou estudos brasileiros publicados nos últimos quarenta anos, mostrou que as freqüências de anemia no primeiro trimestre de gravidez variam de 3,6% a 23,9%, de 9,2% a 43,9% no segundo trimestre e de 10,9% a 52,3% no terceiro trimestre (CÔRTES; VASCONCELOS; COITINHO, 2009).

A gravidez é para a mulher um estado de sobrecarga, uma vez que neste período há formação da placenta e do feto, aumento do volume sanguíneo materno e formação do volume sanguíneo fetal (SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002). Durante a gravidez há aumento da deficiência de ferro (DUFFY *et al*, 2009; MILMAN *et al*,1999), o que foi confirmado no presente estudo, uma vez que foi observado aumento da deficiência de ferro em todas as idades gestacionais, em todos os grupos, mostrando que independe do uso da suplementação com ferro.

Embora a suplementação com ferro, a partir da vigésima semana de gravidez, seja mandatória no Brasil, apenas 39,8% das mulheres deste estudo fizeram uso desta suplementação a partir da vigésima semana de gravidez e 20,4% delas não fizeram uso de suplementação com ferro em nenhum momento da gravidez. Estes achados são preocupantes, pois são conhecidas as conseqüências da deficiência de ferro tanto para as gestantes bem como para seus recém nascidos (baixo peso ao nascer e prematuridade) (WHO, 2001; SCHOLL *et all,* 1992). As alterações gastrointestinais, gosto metálico na boca e náuseas são as principais causas na falha de adesão ao tratamento (ALLEN, 1997).

As freqüências de deficiência de ferro, no presente estudo, são similares aquelas encontradas por Guerra e colaboradores em 1992 em gestantes de primeira consulta da cidade de São Paulo e que estavam no primeiro e terceiro trimestres (P>0,05), porém foi encontrada freqüência maior de deficiência de ferro nas gestantes do presente estudo (35,0%) quando comparadas com as gestantes no segundo trimestre daquele estudo (17,3 %) (P =0,001).

Encontramos freqüência de deficiência de ferro similar (12,6%) (P>0,05) quando comparamos o nosso estudo com a freqüência de gestantes deficientes de ferro (6,9%) reportada por Bresani e colaboradores (2007).

Em um trabalho realizado no México (VÁSQUEZ-MOLINA *et al*, 2001) com 156 gestantes que estavam com 37 ou mais semanas de gestação os autores encontraram uma freqüência de 49% de deficiência de ferro, valor menor que o encontrado no presente estudo (65,0% *p* <0,05).

As freqüências de deficiência de ferro observadas do presente estudo são similares ao trabalho realizado por Morasso e colaboradores com 356 gestantes, na região de Chaco, Argentina (2002), nos três trimestres gestacionais. Os autores também confirmaram um aumento significativo das freqüências de deficiência de ferro ao longo da gestação. Em outro estudo realizado na América do Sul, Martí-Carvaja e colaboradores (2002) encontraram uma freqüência de 34% deficiência de ferro em gestantes venezuelanas no terceiro trimestre de gravidez. Essa freqüência foi menor que a encontrada no nosso estudo.

Os resultados observados para deficiência de ferro foram maiores que os obtidos em um estudo feito nas ilhas Seychelles (DUFFY *et al,* 2009), tanto no inicio (6,0%) (P = 0,05), quanto no final da gravidez (20,0%) (P <0,001), mas são equivalentes a um estudo realizado em Bangladesh (42,0%) (HYDER *et al,* 2004; *P* > 0,05), onde foram estudadas 214 gestantes no segundo trimestre de gestação. Também encontramos uma maior prevalência de deficiência de ferro (48,5%) quando comparamos a um estudo realizado no Iran (KARIMI; KADIVAR; YARMOHAMMADI, 2002), com 263 mulheres em idade gestacional semelhante (28,5%; *P* <0,001).

Em relação à anemia ferropriva, um estudo realizado recentemente no Brasil (DAL PIZZOL; GIUGLIANI; MENGUE, 2009) foi encontrada prevalência de 31,5% de anemia ferropriva, sendo que as gestantes se encontravam entre 21 e 28 semanas de gestação. Em nosso estudo, a percentagem foi de 18,4%, para gestantes em idade gestacional semelhante, mas vale ressaltar que a para a caracterização de anemia ferropriva, no estudo de Dal Pizzol apenas a dosagem de hemoglobina abaixo de 11g/dL foi considerada, enquanto que no presente

estudo utilizamos a associação de baixa hemoglobina (<11g/dL) e concentração de ferritina sérica inferior a 12 µg/L. Foi encontrada uma freqüência de anemia ferropriva menor (1,95%) do que a encontrada no trabalho de Bresani e colaboradores (10,7%; P= 0,01) (2007) para gestantes no primeiro trimestre de gravidez.

As freqüências de anemia ferropriva que foram encontradas no presente estudo são similares a um estudo realizado nos Estados Unidos (MEIER *et al*, 2002), tanto no segundo trimestre (11,0%, *p*> 0,05), como no terceiro trimestre de gestação (16,2%, *p*> 0,05).

Embora a freqüência de deficiência de ferro tenha aumentado em todos os grupos, o mesmo não ocorreu com as freqüências de anemia não ferropriva e anemia ferropriva. No caso de anemia ferropriva, tivemos um resultado que indica tendência (p=0,06) de aumento da freqüência justamente no Grupo 1, em que estavam as gestantes que não fizeram o uso de suplementação durante a gestação. O fato de o grupo ter um pequeno número de gestantes pode ter contribuído para esse resultado de tendência, e não a confirmação estatística do aumento da freqüência de anemia ferropriva.

O aumento da freqüência de deficiência de ferro inclusive nos grupos que usaram suplemento de ferro poderia ser explicado devido à ao número de gestantes em cada grupo, e o fato do uso não regular da suplementação. Os dados sobre a suplementação de ferro foram obtidos pela declaração das próprias gestantes, sendo assim, não tivemos um controle sobre o uso dos comprimidos.

Também pode ser discutido se a dose de 60mg do suplemento de sulfato ferroso é suficiente para suprir as necessidades de ferro das gestantes. Sloan e colaboradores (2002) sugerem que a efetividade da suplementação está diretamente ligada à dose e que a eficácia e maiores benefícios são atingidos quando a dose de suplementação é maior que 91mg por dia; e que benefícios ainda maiores são obtidos com a dose de 120mg.

Pudemos observar que as gestantes ingeriram uma mediana de 2040 kcal/dia de energia durante a gestação. Em um estudo feito no México o valor

encontrado foi de 1461 kcal/dia (De LURDES FLORES *et al*, 2007) e em gestantes inglesas (1863 kcal/dia) (MOURATIDOU *et al*, 2006) Valores encontrados em estudos feitos na Europa em gestantes dinamarquesas (2365 kcal/dia) (KNUDSEN *et al*, 2007), gestantes finlandesas (2796 kcal/dia) (ARKKOLA *et al*, 2006) e em um estudo realizado no Rio de Janeiro (2889 kcal/dia) (CASTRO; KAC; SICHIERI, 2006) parecem ser maiores, embora uma analise estatística entre os valores não tenha sido feita.

Apesar de encontrarmos um valor aparentemente menor da ingestão diária de energia em relação a outros estudos citados, devemos salientar que no presente estudo a mediana é resultado de inquéritos obtidos nas três idades gestacionais que ocorreram as coletas de sangue (16, 28 e 36 semanas de gestação).

A ingestão de ferro total proveniente da dieta (10,2 $\pm$ 4,6) (média $\pm$ desvio padrão) se encontra abaixo do valor recomendado para mulheres (29,4 mg). Mas valores equivalentes foram achados em um estudo feito na Inglaterra (10,2 $\pm$ 3,77 mg) (MOURATIDOU *et al,* 2006) e a ingestão abaixo do valor recomendado para mulheres ocorrem também em estudos realizados na Finlândia (18 $\pm$ 6 mg em gestantes que fizeram uso de suplementação de ferro e 17 $\pm$ 5,9 mg em gestantes que não usaram suplemento) (ARKKOLA *et al*, 2006), em gestantes brasileiras (16,5 $\pm$ 4,68 mg) (CASTRO; KAC; SICHIERI, 2006), e gestantes mexicanas (9,3 mg) (DE LURDES FLORES *et al,* 2007). A OMS não recomenda um valor de ingestão de ferro diária para gestantes, mas sugere o uso de suplementação diária de ferro de 100mg.

A ingestão de ferro por meio da dieta não é adequada, conforme foi demonstrado pelo consumo alimentar das gestantes. Um fator que pode contribuir para a baixa ingestão de ferro pela dieta é questão socioeconômica das mulheres estudadas, com uma baixa renda (média de R$ 276,54), o acesso a alimentos com maior teor de ferro (principalmente carnes vermelhas) é dificultado. Mouratidou e colaboradores (2006) demonstraram que as mulheres que moravam em bairros menos privilegiados de Sheffield, Inglaterra, tiveram uma ingestão

significativamente menor quando comparadas com as mulheres que moravam em outros bairros da cidade.

Alem da condição econômica, a escolaridade também pode ter um papel importante na dieta. Estudos realizados no Japão (MURAKAMI *et al*, 2009) e na Nova Zelândia (WATSON; MCDONALD, 2009) verificaram que um nível de instrução maior das gestantes colabora positivamente para uma dieta equilibrada, incluindo ingestão de ferro. No presente estudo, a média de escolaridade (8,5 $\pm$ 2,8 anos) das gestantes ficou abaixo do valor mínimo proposto no estudo de Murakami ($\leq$ 12 anos), sendo uma possível variável

Como foi observado no estudo, houve redução das concentrações de ferritina, ferro sérico e saturação de transferrina ao longo da gravidez. Esse fato pode estar relacionado com a hemodiluição fisiológica que ocorre na gravidez (MILMAN, 2006; MUNGEN, 2003; MILMAN *et al*,1999) e também com a inadequação da dieta.

Como não houve diferença significativa entre os grupos, podemos supor que, para o nosso grupo de estudo, a suplementação com ferro não supriu as necessidades da demanda de ferro, uma vez que ocorreu aumento de deficiência de ferro.

A diferença significativa das concentrações de CTLF entre os grupos 3 e 5 poderia ser explicada pela falta de dados de mulheres do grupo 3, pois a falta dos dados abaixou a média das concentrações de CTLF desse grupo.

A determinação dos fatores de risco para o baixo peso ao nascer é um fator importante para que seja possível adotar uma política de prevenção, já que o baixo peso foi associado com mortalidade neonatal, infantil e com o risco de varias doenças na vida adulta (KRAMER 1987; WILCOX, 2001).

Um estudo realizado com 168 gestantes em Viçosa, Minas Gerais, foi observado correlação fraca porem estatisticamente significante, entre o baixo peso ao nascer e, peso pré-gestacional, IMC pré-gestacional, altura materna e ganho de peso durante a gravidez (ROCHA *et al.*, 2005). Franceschini e colaboradores

(2003), em um estudo realizado na cidade de São Paulo, reportaram que número de gestações e a altura das gestantes foram as variáveis maternas com maior impacto no baixo peso dos bebes. No presente estudo, o IMC não foi selecionado como preditor para o baixo peso ao nascer. No modelo de regressão linear múltipla foram selecionados como preditores do peso ao nascer a saturação de transferrina materna e a idade materna (associação inversa) e o ferro das carnes, renda per capita e numero de gestações (associação direta). Surpreendentemente, no presente estudo foi encontrado que o aumento de uma unidade da saturação de transferrina materna foi associado com o odds ratio de 1,05 (IC 95% 1,02 – 1,08) de apresentar baixo peso ao nascer. É possível que o aumento dos valores de saturação da transferrina observado na gestante, possa estar relacionado a falha na passagem de ferro da mãe ao recém nascido. No entanto, estudos com grande número de indivíduos serão necessários para comprovar esta hipótese.

6.0 Conclusões

Houve aumento da freqüência de deficiência de ferro, independente do uso ou não da suplementação com ferro, mas não ocorreu aumento da freqüência de anemia ferropriva.

As concentrações de ferro sérico, ferritina e saturação de transferrina sofreram alterações durante a gestação, apresentado valores menores nas idades gestacionais de 28 e 36 semanas em relação ao inicio da gravidez. A CTLF também sofreu alterações, aumentado ao longo da gestação.

Não houve correlação entre o consumo de ferro na dieta e os parâmetros que avaliam o estado de ferro na idade gestacional de 36 semanas.

As variáveis: saturação de transferrina, log do ferro de carnes ajustado, idade, renda per capita e número de gestações foram associadas ao peso dos recém nascidos.

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L.H. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutr Ver*, n.55, v.4, p.91-101, 1997.

ARKKOLA, T.; UUSITALO, U.; PIETIKÄINEN, M.; METSÄLÄ, J.; KRONBERG-KIPPILÄ, C.; ERKKOLA, M.; VEIJOLA, R.; KNIP, M.; VIRTANEN, S.M.; OVASKAINEN, M.L. Dietary intake and use of dietary supplements in relation to demographic variables among pregnant Finnish women. *Br J Nutr*, v.96, n.5, p.913-920, 2006.

BÉGUIN, Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*, n.329, p.9-22, 2003.

BERGMANN, R.L.; GRAVENS-MÜLLER, L.; HERTWIG, K.; HINKEL, J.; ANDRES, B.; BERGMANN, K.E.; DUDENHAUSEN, J.W. Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v.102, n.2, p.155-160, 2002.

BEUTLER, E. Disorders of Iron Metabolism In: BEUTLER, E.; KAUSHANSKY, K.; KIPPS, T.J.; LICHTMAN, M.A.; SELIGSOHN, U.; PRCHAL, J.T., eds. *Williams Hematology*. 7 ed. New York: MacGraw-Hill, 2006. cap.40.

BRASIL. Resolução CNNPA nº 12 de 1978. Aprova os Padrões de Identidade e Qualidade para os alimentos (e bebidas) constantes desta Resolução. Diário Oficial da União, Brasília, 24 de julho de 1978.

BRASIL. Portaria SVS/MS nº 31, de 13 de janeiro de 1998. Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade de Alimentos Adicionados de Nutrientes Essenciais. Diário Oficial da União, Brasília, 30 de março de 1998.

BRASIL. Resolução - RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento Técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Diário Oficial da União, Brasília, 18 de dezembro de 2002.

BRESANI, C.C.; SOUZA, A.I.; BATISTA FILHO, M.; FIGUEIROA, J.N. Anemia and iron deficiency in pregnant women: disagreements among the results of a cross-sectional study. *Rev Bras Saude Mater Infant,* vol.7, supl.1, p.S15-S22, 2007.

BOTHWELL TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*, v.72, supl 1, p.257S-264S, 2000.

CASTRO, M.B.; KAC, G.; SICHIERI, R. Dietary patterns among postpartum women treated at a municipal health center in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*, v.22, n.6, p.1159-1170, 2006.

CHOI, J.W.; IM, M.W.; PAI, S.H. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clin Chem*, v.46, n.5, p.725-727, 2000.

CÔRTES, M.H.; VASCONCELOS, I.A.L.; COITINHO, D. C. Prevalence of iron-deficiency anemia in Brazilian pregnant women: a review of the last 40 years *Rev Nutr*, v.22, n.3, p.409-418, 2009.

DAL PIZZOL, T.S.; GIUGLIANI, E.R.J.; MENGUE, S.S. Association between iron supplementation during pregnancy and prematurity, low birth weight, and very low birth weight. *Cad Saúde Pública*, n.25, v.1, p.160-168, 2009.

DE LOURDES FLORES, M.; NEUFELD, L.M.; GONZÁLEZ-COSSÍO, T.; RIVERA, J.; MARTORELL, R.; RAMAKRISHNAN, U. Multiple micronutrient supplementation and dietary energy intake in pregnant women. *Salud Publica Mex*, v.49, n.3, p.190-198, 2007.

DUFFY, E.M.; BONHAM, M.P.; WALLACE, J.M.; CHANG, C.K.; ROBSON, P.J.; MYERS, G.J.; DAVIDSON, P.W.; CLARKSON, T.W.; SHAMLAYE, C.F.; STRAIN, J. Iron status in pregnant women in the Republic of Seychelles. *Public Health Nutr*, p.1-7, 2009.

ENGMANN, C.; ADANU, R.; LU, T.S.; BOSE, C.; LOZOFF, B. Anemia and iron deficiency in pregnant Ghanaian women from urban areas*. Int J Gynaecol Obstet*, n.101, v.1, p.62-66, 2008.

FAIRBANKS, V.F.; BEUTLER, E. Iron Metabolism. In: BEUTLER, E.; COLLER, B.S.; KIPPS, T.J.; LICHTMAN, M.A., eds. *Williams Hematology*. 5 ed. New York: MacGraw-Hill, 1995a. cap.34, p.369-380.

FAIRBANKS, V.F.; BEUTLER, E. Iron deficiency. In: BEUTLER, E.; COLLER, B.S.; KIPPS, T.J.; LICHTMAN, M.A., eds. *Williams Hematology*. 5 ed. New York: MacGraw-Hill, 1995b. cap.46, p.490-511.

FAO/OMS Human Vitamin and Mineral Requirements .In *Report of joint FAO/WHO expert consultation,* Bangkok, Thailand, 1998.

FERREIRA, H.S.; MOURA F.A.; CABRAL JÚNIOR C.R. Prevalence and factors associated with anemia in pregnant women from the semiarid region of Alagoas, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.30, n.9, p.445-451, 2008.

FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, S.E.; PEQUENO, N.P.F.; SILVA, D.G.; SIGULEM, D.M. Risk factors for low birth weight among low-income pregnant women. *Rev. Nutr*, v.16, n.2, p.171-179, 2003.

GUERRA, E.M.; BARRETTO, O.C.; PINTO, A.V.; CASTELLÃO, K.G. The prevalence of iron deficiency in pregnant women at their first consultation in health

centers in a metropolitan area, Brazil. Etiology of anemia. *Rev Saude Publica*, v.26, n.2, p.88-95, 1992.

GUYTON, A.C. *Tratado de Fisiologia Médica*, 8.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.316-318.

HAY, G.; REFSUM, H.; WHITELAW, A.; MELBYE, E.L.; HAUG, E.; BORCH-IOHNSEN, B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr*, v.86, n.1, p.64-73, 2007.

HYDER, S.M.; PERSSON, L.A.; CHOWDHURY, M.; LÖNNERDAL, B.O.; EKSTRÖM, E.C. Anaemia and iron deficiency during pregnancy in rural Bangladesh. *Public Health Nutr*, v.7, n.8, p.1065-70, 2004.

IANNOTTI, L.L.; O'BRIEN, K.O.; CHANG, S.C.; MANCINI, J.; SCHULMAN-NATHANSON, M.; LIU, S.; HARRIS, Z.L.; WITTER, F.R. Iron deficiency anemia and depleted body iron reserves are prevalent among pregnant African-American adolescents. *J Nutr*; v.135, n.11, p.2572-2577, 2005.

KARIMI, M.; KADIVAR, R.; YARMOHAMMADI, H. Assessment of the prevalence of iron deficiency anemia, by serum ferritin, in pregnant women of Southern Iran. *Med Sci Monit,* v.8, n.7, p.488-492, 2002.

KILLIP, S.; BENNETT, J.M.; CHAMBERS, M.D. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*; v.75, n.5, p.671-678, 2007.

KNUDSEN, V.K.; HANSEN, H.S.; OVESEN, L.; MIKKELSEN, T.B.; OLSEN, S.F. Iron supplement use among Danish pregnant women. *Public Health Nutr*, v.10, n.1, p.1104-1110, 2007.

KRAMER, M.S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*; n.65, v.5, p.663-737, 1987.

MARTI-CARVAJA, A.; PENA-MARTI, G.; COMUNIAN, G.; MUÑOZ, S. Prevalence of anemia during pregnancy: Results of Valencia (Venezuela) anemia during pregnancy study. *ALAN,* v.52, n.1, p.5-11, 2002.
Disponível em http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222002000100001&lng=es&nrm=iso. Acessado em 07/12/2009.

MEIER, P.R.; NICKERSON, H.J.; OLSON, K.A.; BERG, R.L.; MEYER, J.A. Prevention of iron deficiency anemia in adolescent and adult pregnancies. *Clin Med Res*, v.1, n.1, p.29-36, 2003.

MILMAN, N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol*, v.85, n.9, p.559-565, 2006.

MILMAN, N.; BERGHOLT, T.; BYG, K-E.; ERIKSEN, L.; GRAUDAL, N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v.78, n.9, p.749-757, 1999.

MORASSO, M. C.; MOLERO, J.; VINOCUR, P.; ACOSTA, L.; PACCUSSI, N.; RASELLI, S.; FALIVENE, G.; VITERI, F. E. Deficiencia de hierro y anemia en mujeres embarazadas en Chaco, Argentina. *ALAN*, v.52, n.4, p.336-343, 2002. Disponível em http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222002000400002&lng=es&nrm=iso. Acessado em 07/12/2009.

MOURATIDOU, T.; FORD, F.; PROUNTZOU, F.; FRASER, R. Dietary assessment of a population of pregnant women in Sheffield, UK. *Br J Nutr*, v.96, n.5, p.929-935, 2006.

MÜNGEN E. Iron supplementation in pregnancy. *J Perinat Med*, v.31, n.5, p.420-426, 2003.

MURAKAMI, K.; MIYAKE, Y.; SASAKI, S.; TANAKA, K.; OHYA, Y.; HIROTA, Y. Education, but not occupation or household income, is positively related to favorable dietary intake patterns in pregnant Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutr Res*, v.29, n.3, p.164-172, 2009.

NYBO, M.; FRIIS-HANSEN, L.; FELDING, P.; MILMAN, N. Higher prevalence of anemia among pregnant immigrant women compared to pregnant ethnic Danish women. *Ann Hematol*, v.86, n.9, p.647-651, 2007.

PAIVA, A.A.; RONDÓ, P.H.; GUERRA-SHINOHARA, E.M. Parameters for the assessment of iron status. *Rev Saude Publica*, v.34, n.4, p.421-426, 2000.

PAIVA, A.A.; RONDÓ, P.H.; PAGLIUSI, R.A.; LATORRE, M. R.; CARDOSO, M.A.; GONDIM, S.S. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saude Publica*, v.41, n.3, p.321-327, 2007.

ROCHA, D.S.; NETTO, M.P.; PRIORE, S.E.; LIMA, N.M.M.; ROSADO, L.E.F.P.L.; FRANCESCHINI, S.C.C. Nutritional status and iron-deficiency anemia in pregnant women: relationship with the weight of the child at birth. *Rev. Nutr*, v.18, n.4, p.481-489, 2005

SCHOLL, T.O.; HEDIGER, M.L.; FISCHER, R.L.; SHEARER, J.W. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr*, v.55, n.5, p.985-988, 1992.

SHARP, P.; SRAI, S.K. The molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol,* v.13, n.35, p. 4716-4724, 2007.

SLOAN, N.L.; JORDAN, E.; WINIKOFF, B. Effects of iron supplementation on maternal hematologic status in pregnancy. *Am J Public Health*, v.92, n.2, p.288-293, 2002

SOUZA, A.I.; FILHO, M.B.; FERREIRA, L.O.C. Hematological changes and pregnancy. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v.24, n.1, p. 29-36, 2002.

VÁSQUEZ-MOLINA, M.E.; CORRAL-TERRAZAS, M.; APEZTEGUIA, M.A.; CARMONA-SAWASKY, J.; LEVARIO-CARRILLO, M. Relación entre las reservas de hierro maternas y del recién nacido. *Salud Publica Mex*, v.43, n.5, p.402-407, 2001.

WATSON, P.E.; MCDONALD, B.W. Major influences on nutrient intake in pregnant New Zealand women. *Matern Child Health J*, v.13, n.5, p.695–706, 2009.

WILCOX, A.J. On the importance – and the unimportance – of birth weight. *Int J Epidemiol*, v.30, n.6, p.1233-1241, 2001.

WILLETT, W.C.; HOWE, G.R.; KUSHI, L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*; v.65, n.4, supl., p.1220S-1228S, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: *WHO*; 2001

ANEXOS

Anexo A -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL

1. Nome do Paciente:

.....

Documento de Identidade Nº :.....Sexo: ( )M ( )F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....Nº:.....Apto:.....

Bairro:.....Cidade:.....

CEP:.....Telefone:.....

2. Responsável Legal:.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):.....

Documento de Identidade Nº:.....Sexo: ( )M ( )F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....Nº: .....Apto:.....

Bairro:.....Cidade:.....CEP:.....Tel:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título do Protocolo de Pesquisa: "Avaliação nutricional, bioquímica e molecular relacionadas ao metabolismo da cobalamina durante o processo gestacional".

Pesquisadores:
Profª Drª Elvira Maria Guerra Shinohara
Cargo/Função: Docente Inscrição Conselho Regional de Farmácia –SP Nº:9.542
Departamento da FCF/USP: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Perla Menezes Pereira
Cargo/Função: Aluno Inscrição Conselho Regional de Nutrição CRN3: 14198
Departamento da FCF/USP: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

1. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA
Sem Risco ( ) Risco Mínimo ( ) Risco Médio ( )
Risco Baixo (X) Risco Maior ( )
O risco é baixo e decorrente da punção venosa.

Duração da Pesquisa: 24 meses

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1 - Justificativa e objetivos da pesquisa:

As justificativas para esse projeto de pesquisa são: 1- já se tem conhecimento que a deficiência de vitaminas, em especial da B12 e do ácido fólico durante a gravidez pode ser um fator de risco para as malformações do feto que podem acarretar falhas no desenvolvimento mental e motor da criança. 2. Outra coisa que já se sabe é que se o DNA

(é o componente mais íntimo da bagagem genética que recebemos de nossos pais, conservado por toda a vida e presente em todas as células do corpo) tiver alterações, o risco das malformações aumenta, pela relação que existe entre os fatores genéticos e os fatores nutricionais, especialmente se as alterações estiverem nos genes que "trabalham" para produzir substâncias (chamadas de enzimas e proteínas) que garantem a função da vitamina B12 e do ácido fólico nas células. O presente estudo é da maior importância por não haver ainda no Brasil dados definitivos a respeito da associação da dieta alimentar e as alterações nos genes que produzem enzimas e proteínas importantes para a ação da vitamina B12 e do ácido fólico.
Nessa pesquisa vamos avaliar a dieta alimentar através de questionários para verificar se a alimentação da gestante é responsável pela falta das vitaminas. As coletas do sangue servirão para o exame das alterações do DNA (que nós chamamos de polimorfismos) e também servirão para observar as alterações de várias substâncias produzidas no nosso organismo. Vamos então estudar os polimorfismos nas enzimas chamadas de MTHFR, MS, MSR e GCP2 e nas proteínas TC2 e RFC1.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos:
Durante o estudo serão realizadas três entrevista e três coletas de sangue para os exames laboratoriais com 16, 28 e 36 semanas de gravidez.
Os exames que vão verificar se há ou não deficiência de vitaminas e as alterações do DNA são: hemograma,. uréia, creatinina, AST, ALT, dosagem da vitamina B12, Vitamina B6, ácido fólico sérico e eritrocitário, ferritina, receptores solúveis de transferrina, homocisteína total, ácido metilmalônico, metionina, S-adenosilmetionina, S-adenosilhomocisteína, cisteína, cistationina, TOTMC, serina, glicina, alfacetobutirato, dimetilglicina, metilglicina, pesquisa de hemoglobinas variantes e talassemias, estudo de polimorfismos em genes MTHFR, MS, MSR, TC2, RFC1, GCP2 e determinação do grau de metilação do DNA.

3. Desconfortos e riscos esperados;
Os riscos e desconfortos esperados são mínimos: serão apenas as "picadas" na veia para retirar um pouquinho de sangue. Será usado material descartável.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:
Os dados obtidos neste estudo auxiliarão no entendimento das causas da deficiência da vitamina B12 durante a gravidez, podendo auxiliar no estabelecimento de ações durante o pré-natal. Caso seja diagnosticada deficiência de ferro, folato e vitamina B12 no teu sangue, você será avisada, acompanhada e tratada na UBS do Rio Pequeno, sendo responsável pelo teu tratamento a Dra. Lia Regina Harari (CRM 37.205). Não haverá custos para você relativo ao seu tratamento.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Não serão realizados

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você poderá, a qualquer tempo ter informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa, para esclarecer suas dúvidas.

2. Você tem liberdade para retirar seu consentimento, em qualquer fase do estudo, sem que isto lhe traga prejuízo à continuidade de atendimento e assistência.
3. Você tem garantia de sigilo, privacidade e anonimato.
4. Você terá direito a uma indenização se houver algum dano à sua saúde decorrente desta pesquisa.
5. As amostras de DNA colhidas nos exames vão ser armazenadas no Laboratório de Hematologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, sob a responsabilidade da Profa Dra Elvira M. Guerra-Shinohara e servirão para estudar outras alterações em genes relacionados ao metabolismo destas vitaminas. Para isso você será contatado para conceder ou não autorização para o uso do material em futuros projetos de pesquisa que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).
6. Seu prontuário, contendo seus dados individuais e os resultados de testes e exames somente poderá ser visto pelos pesquisadores envolvidos neste estudo e não será permitido que seu exame seja visto por qualquer outra pessoa, especialmente patrões, seguradoras, escolas, faculdades. Somente com sua autorização expressa, indicando a pessoa e a finalidade é que seus dados poderão ser examinados.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Profª Drª Elvira Maria Guerra Shinohara e Perla Menezes Pereira
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP – Laboratório de Hematologia.
Av. Prof. Lineu Prestes, nº 580 Bloco 17
Fone: (11) 3091-3635

VI – QUALQUER QUESTÃO, DÚVIDA, ESCLARECIMENTO OU RECLAMAÇÃO SOBRE OS ASPECTOS ÉTICOS DESSA PESQUISA, FAVOR ENTRAR EM CONTACTO COM:

Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do município de São Paulo.
Rua General Jardim, 36 2º andar Centro – São Paulo.
Fone (11) 3218-4043 e-mail: smcep@prefeitura.sp.gov.br

VII – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após ter sido bem esclarecida pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa e autorizo o armazenamento dos dados e materiais coletados.

Você quer tomar conhecimento das informações genéticas?. ( ) SIM ( ) NÃO

São Paulo, _____ de _____ de _____.

_____
Assinatura do sujeito de pesquisa
ou responsável legal

_____
Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO B Copia do aval dos Comitês de Ética em Pesquisa

/2005 11:51 0612266453 CONEP PAGE 01

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 250/2005

Registro CONEP: 10626 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 221 **Processo nº 25000.107125/2004-22**
Projeto de Pesquisa: " *Avaliação nutricional bioquímica e molecular relacionadas ao metabolismo da cobalamina durante o processo gestacional.* "
Pesquisador Responsável: Dra. Elvira Maria Guerra
Instituição: Unidades Básicas de Saúde da Coordenadoria de Saúde da Subprefeitura do Butantã; CEP da Secretaria Municipal de Saúde -SP
Área Temática Especial: Genética Humana e Participação Estrangeira

Ao se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer CONEP nº 1907/2004, cabem as seguintes considerações:

a) as informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos;

b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

Brasília, 14 de fevereiro de 2005.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

18.02.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Assistência Técnica Acadêmica

1

Of. CEP nº 089/2005

São Paulo, 24 de junho de 2005.

Ilmo(a). Sr(a).
Elvira Maria Guerra Shinohara

Senhora Pesquisadora,

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 25 de outubro de 2004, **APROVOU** as alterações do projeto "Avaliação nutricional, bioquímica e molecular relacionados ao metabolismo da cobalamina durante o processo gestacional" (Protocolo CEP nº 213) apresentado por Vossa Senhoria, de inclusão da determinação do grau de metilação do DNA nas amostras das gestantes participantes do projeto.

Lembramos, novamente, que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Profª. Drª. Valentina Porta
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa da FCF/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, nº 580, Bloco 13 A - Cidade Universitária - CEP 05508-900 - São Paulo - SP
Fone: (011) 3091-3677 - Fax (011) 211-8986 - e-mail: rtrigo@usp.br

Prefeitura do Município de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde
Coordenação de Desenvolvimento da Gestão Descentralizada – COGest
Comitê de Ética em Pesquisa

São Paulo, 18 de fevereiro de 2005.

PARECER Nº013/2005 – CEP/SMS

Prezado (a) Senhor (a),

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretária Municipal de Saúde de São Paulo analisou e **APROVOU**, de acordo com a Resolução 196/96, o protocolo de pesquisa *"Avaliação nutricional bioquímica e molecular relacionadas ao metabolismo da cobalamina durante o processo gestacional"* – de Registro CEP/SMS nº221/2004 e Registro CONEP 10626 de autoria do(a) pesquisador(a) Elvira Maria Guerra Shinobara. O projeto foi analisado e APROVADO pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP , Parecer Nº250/2005 – CONEP(anexo).

Como procedimento adotado por este Comitê de Ética em Pesquisa, solicitamos a inclusão, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do seguinte: qualquer questão, dúvida, esclarecimento ou reclamação sobre os aspectos éticos dessa pesquisa, favor entrar em contato com: Comitê de Ética em Pesquisas da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo – Rua General Jardim, 36 – 2º andar – Telefone: 3218-4043 – e-mail: smscep@prefeitura.sp.gov.br.

Lembramos que este parecer não basta para que seu estudo possa se realizar dentro da unidade, é necessária também a permissão administrativa da autoridade sanitária.

Salientamos os seguintes aspectos a serem considerados pelo pesquisador:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - item IV.1f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento livre e esclarecido, na íntegra, por ele assinado (item IV.2.d)
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. O relatório final deve ser apresentado ao CEP, logo que o estudo estiver concluído.

Aproveitamos a oportunidade para renovar nossos protestos de elevada estima e consideração.

Iara Coelho Zito Guerriero
Coordenadora do
Comitê de Ética em Pesquisa da
Secretária Municipal da Saúde – CEPSMS

Ilmo(a) Sr.(a)
Elvira Maria Guerra Shinohara
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP
Nesta

Anexo C-Tabelas

Tabela 8. Logística univariada das variáveis maternas (do sangue, da dieta e características gerais) e o peso ao nascer (variável dependente)

Modelos	Variáveis Independentes selecionadas	OR (IC95%)	P valor
1 (N=82)	Constante	0,28	0,046
	Quartis das idades das gestantes	1,05 (0,68 – 1,63)	0,819
2 (N=82)	Constante	0,37	0,095
	Quartis da Escolaridade (anos estudados)	0,95 (0,62 – 1,44)	0,796
3 (N=82)	Constante	0,47	0,186
	Quartis do numero de gestações	0,86 (0,58 – 1,28)	0,458
4 (N=82)	Constante	0,88	O,832
	Quartis do IMC na idade gestacional de 16 semanas	0,65 (0,40 – 1,06)	0,082
5 (N=82)	Constante	O,86	0,798
	Quartis do IMC na idade gestacional de 28 semanas	0,65 (0,40 – 1,06)	0,085
6 (N=82)	Constante	1,16	0,856
	Quartis do IMC na idade gestacional de 36 semanas	0,58 (0,35 – 0,96)	**0,034**
7 (n=82)	Constante	0,384	0,129
	Quartis da renda per capita	0,93 (0,58 – 1,49)	0,764

Modelo 1: variável independente incluída: Idade das gestantes (quartis)
Modelo 2: variável independente incluída: Escolaridade das gestantes (quartis)
Modelo 3: variável independente incluída: Numero de gestação (quartis)
Modelo 4: variável independente incluída: Índice de massa corpórea na idade gestacional de 16 semanas (quartis)
Modelo 5: variável independente incluída: Índice de massa corpórea na idade gestacional de 28 semanas (quartis)
Modelo 6: variável independente incluída: Índice de massa corpórea na idade gestacional de 36 semanas (quartis)
Modelo 7: variável independente incluída: Renda per capita (quartis)

Tabela 9. Associação entre as variáveis do sangue (variáveis independentes) e o baixo peso ao nascer (variável dependente) obtida através de logística univariada

Modelos	Variáveis Independentes selecionadas	OR (IC95%)	P valor
1 (N=82)	Constante	0,08	**0,001**
	Quartis da ferritina na idade gestacional de 16 semanas	1,7 (1,0 – 2,8)	**0,033**
2 (N=82)	Constante	0, 2	**0,015**
	Quartis da ferritina na idade gestacional de 28 semanas	1,2 (0,8 – 1,9)	0,410
3 (N=82)	Constante	0,05	**<0,001**
	Quartis da ferritina na idade gestacional de 36 semanas	1,9 (1,2 – 3,2)	**0,012**
4 (N=82)	Constante	0,04	**<0,001**
	Quartis da saturação de transferrina na idade gestacional de 16 semanas	2,3 (1,4 – 4,0)	**0,002**
5 (N=82)	Constante	0,05	**<0,001**
	Quartis da saturação de transferrina na idade gestacional de 28 semanas	2,0 (1,2 – 3,3)	**0,010**
6 (N=82)	Constante	0,09	**0,001**
	Quartis da saturação de transferrina na idade gestacional de 36 semanas	1,6 (1,0 – 2,6)	**0,041**

Modelo 1: variável independente incluída: ferritina na idade gestacional de 16 semanas (quartis)
Modelo 2: variável independente incluída: (ferritina na idade gestacional de 28 semanas quartis)
Modelo 3: variável independente incluída: ferritina na idade gestacional de 36 semanas (quartis)
Modelo 4: variável independente incluída: saturação de transferrina na idade gestacional de 16 semanas (quartis)
Modelo 5: variável independente incluída: saturação de transferrina na idade gestacional de 28 semanas (quartis)
Modelo 6: variável independente incluída: saturação de transferrina na idade gestacional de 36 semanas (quartis)

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9136 - 5843413/1 - Rodrigo Danelon da Cruz

Email:	rodanelon@usp.br
Data de Nascimento:	04/06/1978
Cédula de Identidade:	RG - 32.151.301-0 - SP
Local de Nascimento:	Estado de São Paulo
Nacionalidade:	Brasileira
Graduação:	Bacharel em Ciências - Universidade Mackenzie - São Paulo - Brasil - 2004

Curso:	Mestrado
Programa:	Farmácia (Análises Clínicas)
Área:	Análises Clínicas
Data de Matrícula:	02/07/2007
Início da Contagem de Prazo:	02/07/2007
Data Limite:	02/01/2010
Orientador:	Prof(a). Dr(a). Elvira Maria Guerra Shinohara - 02/07/2007 até o presente. E.Mail: emguerra@usp.br
Proficiência em Línguas:	Inglês, Aprovado em 18/04/2008
Data de Aprovação no Exame de Qualificação:	Aprovado em 30/06/2009
Data do Depósito do Trabalho:	
Título do Trabalho:	
Data Máxima para Aprovação da Banca:	
Data de Aprovação da Banca:	
Data Máxima para Defesa:	
Data da Defesa:	
Resultado da Defesa:	
Histórico de Ocorrências:	Ingressou no Mestrado em 02/07/2007 Matrícula de Acompanhamento em 24/07/2009

Situação Atual: Matrícula de Acompanhamento em 24/07/2009
Impresso em: 17/12/09 22:45:16

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9136 - 5843413/1 - Rodrigo Danelon da Cruz

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBC5757-1/2	Seminários em Análises Clínicas II	06/08/2007	18/11/2007	30	2	85.0	A	N	Concluída
EDM5791-4/9	Metodologia do Ensino Superior (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	15/08/2007	06/11/2007	120	0	0.0	-	N	Pré-matrícula indeferida
FBC5756-1/2	Alterações Moleculares na Doença Renal Crônica	08/10/2007	29/10/2007	45	3	100.0	A	N	Concluída
BTC5703-5/2	Biologia Molecular (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	13/11/2007	25/02/2008	75	5	86.0	A	N	Concluída
BTC5758-1/3	Fundamentos de Estatística Aplicados às Biociências (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	03/03/2008	20/07/2008	120	8	100.0	A	N	Concluída
FBC5793-8/2	Seminários em Análises Clínicas	11/03/2008	23/06/2008	30	2	93.0	A	N	Concluída
EDM5791-4/10	Metodologia do Ensino Superior (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	12/03/2008	03/06/2008	120	8	100.0	A	N	Concluída
FBA5728-2/7	Aprimoramento Didático	06/05/2008	02/06/2008	60	0	0.0	-	N	Pré-matrícula indeferida

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de dissertação	
Disciplinas:	25	25	28
Atividades Programadas:			
Seminários:			
Estágios:			
Total:	25	25	28

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Situação Atual: Matrícula de Acompanhamento em 24/07/2009

Impresso em: 17/12/09 22:45:16

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP