

Elyne Montenegro Engstrom^{I,II}

Inês Rugani Ribeiro de Castro^{II,III}

Margareth Portela^I

Letícia Oliveira Cardoso^{II}

Carlos Augusto Monteiro^{IV}

Efetividade da suplementação diária ou semanal com ferro na prevenção da anemia em lactentes

Effectiveness of daily and weekly iron supplementation in the prevention of anemia in infants

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a efetividade da suplementação universal profilática com sulfato ferroso, em administração diária ou semanal, na prevenção da anemia em lactentes.

MÉTODOS: Ensaio de campo randomizado com crianças de seis a 12 meses de idade, atendidas em unidades básicas de saúde do município do Rio de Janeiro, em 2004-2005. Foram formadas três coortes concorrentes com suplementação universal com sulfato ferroso com grupos: diário (n=150; 12,5mgFe/dia), semanal (n=147; 25mgFe/semana) e controle (n=94). A intervenção durou 24 semanas e foi acompanhada por ações educativas promotoras de adesão. A concentração de hemoglobina sérica foi analisada segundo sua distribuição, média e prevalência de anemia (Hb<110,0g/L) aos 12 meses de idade. A avaliação da efetividade foi realizada segundo intenção de tratar e adesão ao protocolo, utilizando-se análises de regressão múltipla (linear e de Poisson).

RESULTADOS: Os grupos mostraram-se homogêneos quanto às variáveis de caracterização. A intervenção foi operacionalizada com sucesso, com elevada adesão ao protocolo em ambos os grupos expostos a ela, sem diferença estatística entre eles. Após ajuste, somente o esquema diário apresentou efeito protetor. Na análise por adesão, o esquema diário apresentou evidente efeito dose-resposta para média de hemoglobina sérica e prevalência de anemia, não sendo observado nenhum efeito protetor do esquema semanal.

CONCLUSÕES: Apenas o esquema diário de suplementação universal com sulfato ferroso dos seis aos 12 meses de idade foi efetivo em aumentar a concentração de hemoglobina sérica e em reduzir o risco de anemia.

DESCRITORES: Lactente. Anemia Ferropriva, prevenção e controle. Sulfato Ferroso, análise. Suplementos Dietéticos. Efetividade.

^I Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto de Nutrição Annes Dias. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Instituto de Nutrição. Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{IV} Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Elyne Montenegro Engstrom
Instituto de Nutrição Annes Dias
Av. Pasteur 44 – Botafogo
22290-240 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: engstrom@ensp.fiocruz.br

Recebido: 27/9/2007

Revisado: 29/2/2008

Aprovado: 26/3/2008

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of universal prophylactic targeting with iron sulfate on daily or weekly basis in the prevention of anemia in infants.

METHODS: Randomized clinical field trial with children between ages six and 12 months seen at primary health care units in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2005. Three concurrent cohorts were compared: daily group (n=150; 12.5mg Fe/day); weekly group (n=147; 25mg Fe/week) and control group. The intervention consisted of universal supplementation with iron sulfate for 24 weeks, combined with educational adherence-promoting measures. Outcome: mean serum hemoglobin concentration, distribution and prevalence of anemia (Hb<110.0 g/l) at age 12 months. Effectiveness was evaluated considering both intent to treat and adherence to protocol, using multiple regression analysis (linear and Poisson).

RESULTS: Groups were homogeneous in terms of descriptive variables. The intervention was implemented successfully, with high adherence to protocol in both groups, and no statistical difference between them. After adjustment, only the daily regimen showed a protective effect. Adherence analysis demonstrated an evident dose-response effect on mean Hb and prevalence of anemia only for the daily regimen. No protective effect was detected for the weekly regimen.

CONCLUSIONS: Universal supplementation with iron sulfate from six to 12 months of age was effective in increasing serum Hb and decreasing risk of anemia only when administered on a daily basis.

DESCRIPTORS: Infant. Anemia, Iron-Deficiency, prevention & control. Ferrous Sulfate, analysis. Dietary Supplements. Effectiveness.

INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro (ADF) constitui-se em carência nutricional relevante por suas repercussões para o desenvolvimento infantil¹⁰ e magnitude de sua prevalência na atualidade,²³ originando políticas públicas para sua prevenção e controle no Brasil.^{a,b} Estima-se que 12% dos menores que cinco anos em países desenvolvidos sejam anêmicos embora alguns países como os Estados Unidos da América tenham conseguido reduzir para menos de 1% a prevalência desse agravo.²⁵ Em contraste, 51% das crianças de países em desenvolvimento têm anemia.¹³

No Brasil, estima-se que metade e 70% daqueles com idade entre seis e 24 meses sejam anêmicos.^b Monteiro et al¹² evidenciaram duplicação na prevalência de anemia em menores de cinco anos na cidade de São Paulo entre os anos de 1973/74 e 1995/96 e Oliveira et al¹⁵ apontaram tendência semelhante para o estado da

Paraíba entre 1982 e 1992. A maior vulnerabilidade das crianças menores de dois anos deve-se à necessidade de ferro para o crescimento e à insuficiente ingestão desse nutriente, em quantidade e biodisponibilidade, na dieta habitual nessa faixa etária.^{14,20}

Em resposta, organizações internacionais apontam três estratégias para prevenção da ADF: educação nutricional, fortificação de alimentos e suplementação com ferro. Esta última é preconizada para grupos vulneráveis, como crianças menores de um ano e em locais com elevada prevalência de ADF (>40%).^{7,20,23} Em consonância com tais estratégias, o Brasil tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico a partir de 2004 e implantou a suplementação preventiva com sulfato ferroso (SF) para grupos vulneráveis a partir de 2005.^{a,b}

^a Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico, constante do anexo desta Resolução. Diário Oficial União. 18 dez 2002. [citado 2008 jul 31]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1679>

^b Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro. Brasília; 2005 (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [citado 2008 jul 31]. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/manual_ferro.pdf

Embora adotados em vários países, há consenso internacional de que os programas para prevenção e controle da ADF não têm sido efetivos.¹ Novos desenhos de programas centrados na suplementação com ferro passam a considerar não apenas a eficácia, mas também a efetividade – capacidade de produzir os efeitos desejados sob condições esperadas de uso ou quando parte de programas operacionais.¹⁹ Nessa nova concepção, o foco das ações, antes voltado para o tratamento, desloca-se para a prevenção da ADF, sendo a adesão um ponto chave para o sucesso da intervenção.^{1,7}

A suplementação diária com sais de ferro, forma clássica de administração nos programas voltados à prevenção da anemia, teria como desvantagem a baixa adesão e, assim, baixa efetividade.¹ Como alternativa, em meados da década de 90, a suplementação semanal foi apontada como um esquema de eficácia similar ao diário e, possivelmente, de maior efetividade.²² Em meta-análise realizada em 1999 por Beaton & McCabe,^a tanto a administração diária quanto a intermitente foram eficazes quando aplicadas em condições favoráveis, principalmente de supervisão; mas a diária foi mais eficaz (de 5% a 10%) que a semanal na maioria dos cenários estudados. Os autores dessa meta-análise ressaltam, entretanto, que apenas um dos estudos revisados focalizava crianças menores de um ano de idade, razão pela qual seriam necessárias mais evidências para avaliar a eficácia dos esquemas diário e semanal nesta faixa etária. Resultados de quatro estudos posteriores, que adotaram o protocolo *The International Research on Infant Supplementation Initiative (IRIS)*,⁶ em que foram comparados os esquemas semanal e diário de suplementação em crianças menores de um ano, apontaram eficácia somente da suplementação diária no controle da anemia.^{8,9,16,21} Até a realização do estudo apresentado neste artigo, não havia registro de pesquisa comparando a efetividade dos esquemas diário e semanal de suplementação de ferro na prevenção de anemia em crianças menores de um ano de idade.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a efetividade absoluta e relativa da suplementação profilática com sulfato ferroso, em administração diária ou semanal, na prevenção da anemia infantil.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico sob condições de campo, controlado, não cego e randomizado por grupos, constituídos por unidades básicas de saúde (UBS).^{4,5} A população de estudo correspondeu à clientela de crianças menores de um ano de idade das UBS do município do Rio de Janeiro (RJ).

Foram estabelecidas três coortes concorrentes de crianças com idade de seis meses ao início do seguimento, definidas de acordo com a adoção de suplementação profilática pela UBS (diário: GD ou semanal: GS). As crianças do grupo controle (GC) não tiveram mudanças na rotina de atendimento infantil, não sendo expostas a qualquer sal de ferro dos cinco aos 12 meses de idade. A efetividade absoluta da suplementação profilática foi avaliada comparando-se cada uma das coortes GD e GS com a GC. A efetividade relativa foi avaliada comparando-se as coortes GD e GS entre si. A coleta de dados foi realizada de março de 2004 a junho de 2005.

O principal componente da intervenção consistiu na entrega para as mães das crianças de frascos de xarope de SF durante a consulta de rotina aos seis meses de idade com a orientação para que o produto fosse ministrado à criança de forma preventiva todos os dias (GD) ou um dia por semana (GS) durante 24 semanas, até os 12 meses de idade.

O xarope de sulfato ferroso (SSFARM) continha concentração de 5mgFe/ml. Foi especialmente produzido para o estudo por Farmanguinhos/Fiocruz, tendo sido aprovado em teste de avaliação sensorial com crianças de um ano de idade, mostrando maior aceitação do que o SF utilizado na rotina dos serviços públicos de saúde. A dosagem a ser ministrada à criança baseou-se em recomendação internacional⁸ e correspondeu a 12,5mg/dia (2,5ml) de ferro no GD e 25mg/semana (5,0ml) de ferro no GS. A quantidade necessária para as 24 semanas (cinco e dois frascos, respectivamente, para GD e GS) foi entregue de uma só vez, no início do período de intervenção.

O outro componente da intervenção consistiu em abordagem educativa durante a consulta de rotina com entrega de dois materiais: cartilha dirigida à mãe abordando as causas, conseqüências e formas de prevenção da anemia e orientação sobre uso do SSFARM, e calendário para a marcação das doses ministradas.

Os profissionais de saúde foram capacitados para a intervenção e receberam material científico relativo a aspectos clínicos e epidemiológicos da anemia e natureza da intervenção proposta. O acompanhamento das crianças no período da intervenção seguiu a rotina da UBS.

Considerando prevalência estimada de anemia de 60% em crianças aos 12 meses de idade, diferença de prevalência entre grupos intervenção e controle de 30%, poder de teste de 80%, nível de significância 5% e razão de alocação 1:1, o tamanho amostral mínimo calculado seria de 120 crianças por grupo; pressupondo-se 20% de perdas no seguimento, o valor seria de 145 por grupo.

^a Beaton GH, McCabe G. Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anaemia in developing countries: an analysis of experience. Final Report to Micronutrient Initiative. Ottawa: The Micronutrient Initiative; 1999. [citado 2008 jul 31]. Disponível em: http://www.micronutrient.org/resources/publications/Efficacy_of_Intermittent_Iron_Supplementation.htm.

Na ocasião do estudo, o município possuía 93 UBS. Para compor o universo de sorteio, por questões operacionais, foram incluídas apenas as UBS que atendiam mensalmente pelo menos 60 crianças menores de um ano, com sistema de informação gerencial informatizado. Foram identificadas 28 UBS nessas condições, sendo sorteadas três para compor o GD, três para o GS e nove para o GC.

Os critérios de inclusão nos grupos de intervenção (GD e GS) foram: idade de seis meses (± 29 dias) na consulta de captação, não consumo de sal à base de ferro no mês anterior à captação e ausência de anemia falciforme na triagem neonatal de rotina. A seleção das crianças foi realizada pelo profissional de saúde da própria UBS na consulta de rotina de acordo com os critérios de elegibilidade. Nesta consulta, era agendada avaliação para data imediatamente posterior ao período de intervenção. Para diminuir possíveis perdas nesse retorno, foram enviados aerogramas, efetuados contatos telefônicos com as famílias e realizada visita domiciliar. Foram selecionadas 188 crianças para o GD e 188 para o GS, sendo efetivamente avaliadas, respectivamente, 150 e 147 crianças (cerca de 80% das selecionadas). As perdas foram semelhantes nos dois grupos e deveram-se, principalmente, a problemas na localização do domicílio, especialmente nas áreas de favelas, ou a mudança de endereço.

As condições de elegibilidade para o GC foram as mesmas das adotadas para os grupos intervenção, incluindo a condição de não recebimento de sal à base de ferro entre os cinco e os 12 meses de idade. Para evitar qualquer contato da equipe da pesquisa com as crianças deste grupo antes dos 12 meses de idade, sua captação para o estudo foi feita de maneira retrospectiva com base nos bancos de dados informatizados referentes às consultas feitas nas nove UBS alocadas para este grupo. Nesses bancos foram identificadas 495 crianças com idade de 6,0 meses (± 29 dias) atendidas no mesmo período de captação das crianças dos grupos de intervenção. Foram enviados aerogramas a todas as mães dessas crianças convidando-as a comparecer com seus filhos à unidade para avaliação da saúde da criança. Do total de aerogramas enviados, 58 retornaram por não localização do endereço do destinatário. Do restante ($n=437$), 312 (71,4%) corresponderam a crianças que compareceram à unidade para entrevista, das quais 94 preenchiam as condições de elegibilidade para integrar o GC.

A coleta de dados foi idêntica para os três grupos. Previamente à avaliação final, foram extraídos do prontuário das crianças dados de identificação e o valor de peso aos seis meses de idade. Nessa avaliação, pesquisadores treinados aplicaram questionário semi-estruturado para caracterização das crianças e de suas famílias e avaliação da intervenção, aferiram o peso e o comprimento da criança e coletaram sangue para dosagem de hemoglobina (Hb).

O questionário abordou informações sociodemográficas e condições de moradia das famílias das crianças, condições de nascimento e antecedentes de morbidade. Além dessas, foram coletadas informações sobre história de alimentação e padrão alimentar aos 12 meses de idade (pelo recordatório de 24 horas). A coleta de sangue foi realizada por punção do calcanhar e a dosagem de Hb foi feita utilizando-se o sistema Hemocue®. A prevalência de anemia foi estimada considerando-se $Hb < 110,0 \text{ g/L}$.²³ A coleta de peso e altura foi realizada após padronização dos pesquisadores, empregando-se técnicas recomendadas internacionalmente.²⁴ O peso foi obtido com as crianças despidas utilizando-se balança digital portátil da marca Tanita® com precisão de 100g. O comprimento foi aferido com antropômetro horizontal, de madeira, com fita métrica com marcações em milímetros afixada. Foram sempre realizadas três medições do comprimento, sendo adotada para análise dos dados a média dos valores obtidos. O estado nutricional foi classificado em baixo peso ou sobrepeso,²⁴ com base em informações extraídas de prontuário (aos seis meses) ou por aferição direta (aos 12 meses).

A exposição à intervenção foi avaliada com base em quatro parâmetros: recebimento do número previsto de frascos de SFFARM, recebimento do material educativo, reprodução correta da prescrição de SFFARM pela mãe e quantidade total de ferro (mg) efetivamente consumida no período da intervenção. Esta última foi estimada com base na verificação do volume restante nos frascos de SFFARM trazidos no momento da avaliação ou daquele indicado pela mãe em frasco graduado com escala em mililitros. A quantidade total de SFFARM consumida foi analisada em termos absolutos (média) e proporcionais (razão entre a quantidade consumida e a prevista durante as 24 semanas de suplementação: 2500mg no GD e 1500mg no GS).

Inicialmente, os grupos foram comparados, dois a dois, quanto a características familiares, maternas e da criança. Em seguida, os grupos intervenção foram comparados quanto a indicadores da exposição. A significância estatística das diferenças observadas entre os grupos foi avaliada pelo teste *t* de Student ou análise de variância para comparação de médias e pelo teste qui-quadrado para comparação de proporções, sempre com adoção do nível de significância de 5%. Para avaliação da efetividade foram realizadas análises de regressão do status de exposição segundo intenção de tratar⁴ sobre os desfechos de interesse, empregando-se regressão linear múltipla para a média de Hb e regressão de Poisson³ para o status de anemia. Procedeu-se a análises por adesão ao protocolo (considerando-se terços da distribuição de consumo de ferro) visando estudar o efeito dose-resposta da quantidade de mg de ferro consumido. Os coeficientes dos modelos de regressão forneceram estimativas brutas e ajustadas por variáveis de confundimento para diferenças de médias

entre os grupos e razões de prevalência (RP) de anemia, ambas com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram considerados inicialmente como potenciais fatores de confundimento características familiares, maternas ou da criança com p -valor $< 0,20$ na associação bivariada com o desfecho. Foram mantidos nos modelos finais os atributos que determinaram variação de pelo menos 10% nos coeficientes das regressões.

Utilizou-se o programa EpiInfo (6.04) para cálculo da amostra e do poder do estudo, entrada de dados e cálculo dos indicadores antropométricos. As demais análises foram realizadas no programa Stata 9.0 considerando-se o desenho da amostra por conglomerado.

Todas as crianças com anemia ao final do estudo foram medicadas com SF na dose terapêutica (3-4mg ferro/kg/dia). O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública e da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

RESULTADOS

As condições de nascimento e saúde no primeiro semestre de vida e características sociodemográficas foram semelhantes nos três grupos estudados, exceto para frequência a creche e primiparidade (Tabela 1).

Foram também similares entre os grupos a média de idade em meses no início (5,7; $dp=0,871$) e ao final do estudo (12,3; $dp=0,943$), a média de duração em meses do aleitamento materno exclusivo (2,3; $dp=1,82$) e do aleitamento materno exclusivo ou predominante (3,9; $dp=2,15$) e a média da idade em meses da introdução de leite de vaca (4,26; $dp=2,55$), de feijão (6,01; $dp=1,89$), de hortaliças folhosas verde escuras (6,59; $dp=2,04$), de carne (6,31; $dp=1,64$) e de fígado (6,58; $dp=1,97$) (resultados não apresentados em tabela).

Os grupos também se mostraram semelhantes quanto ao estado nutricional e ao padrão alimentar aos 12 meses de idade no que diz respeito à presença de aleitamento materno e ao consumo de outro tipo de leite e de alimentos fontes de ferro no dia anterior à entrevista. Já o consumo de leite ou derivado junto à refeição de sal foi significativamente maior entre crianças do GC (34,4%) quando comparadas às crianças do GD (27,9%) e GS (22,8%).

A intervenção foi adequadamente implementada em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles com relação ao recebimento de insumos (material educativo e SSFARM) e à reprodução correta da prescrição do suplemento (Tabela 2).

Em relação à quantidade total de ferro (mg) efetivamente consumida, observou-se que foi alta a proporção de crianças com boa adesão ao SSFARM em ambos os grupos (consumo de pelo menos 70% da quantidade

prescrita): 65,3% no GD e 75,9% no GS ($p=0,09$) (resultados não apresentados em tabela). Contudo, como esperado, em função da dosagem e periodicidade preconizadas para cada grupo, observou-se diferença na média do consumo total de ferro ao longo da intervenção: 1.846,9mg ($dp=623,3$) no GD e 722,4mg ($dp=241,4$) no GS. A análise segundo faixas de consumo explicita de outra forma essas grandes diferenças de aporte de ferro entre os grupos (Tabela 2).

A distribuição dos valores de Hb indica gradiente crescente na concentração de hemoglobina entre GC e GS e GD (Figura).

As análises de regressão segundo intenção de tratar (Tabela 3) indicam diferença estatisticamente significativa somente entre as médias de Hb de GD e GC (5,82; IC 95% [1,09;11,52]; $p=0,046$). Na análise por adesão ao protocolo, observou-se evidente efeito dose-resposta no GD quando comparado ao GC, tanto para média de Hb (p linearidade=0,006) quanto para a razão de prevalência de anemia (p linearidade=0,018), sem efeito protetor para o esquema semanal (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A hipótese de equivalência da efetividade da suplementação diária e semanal não se confirmou. O presente estudo evidenciou que somente o esquema diário de suplementação com ferro foi efetivo para prevenir anemia nos lactentes estudados. A efetividade do esquema diário foi evidenciada por aumento na concentração média de Hb em relação a lactentes não suplementados, e efeito dose-resposta da suplementação sobre a prevalência de anemia. Não houve evidência de efetividade com o esquema semanal de suplementação com ferro.

A efetividade na prevenção da anemia no primeiro ano de vida mostrada pelo presente estudo apenas para o esquema diário está em consonância com resultados de quatro ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dos esquemas diário e semanal empregando a mesma dosagem de ferro e a mesma duração da suplementação.^{6,8,9,16,21} Por outro lado, os resultados do presente estudo estão em discordância com o estudo de Thu et

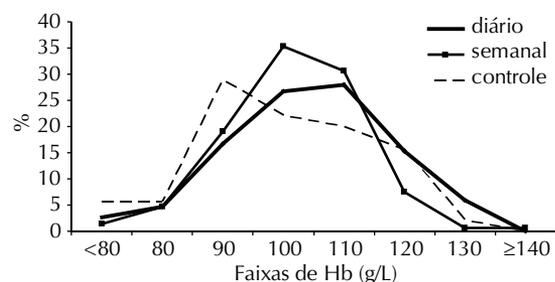


Figura. Distribuição dos valores de hemoglobina sérica (Hb) segundo grupo estudado. Rio de Janeiro, RJ, 2005.

Tabela 1. Caracterização dos grupos intervenção e controle de crianças aos seis meses de idade. Rio de Janeiro, RJ, 2005.

Indicador/ variável	Grupo Diário (GD)		Grupo Semanal (GS)		Grupo Controle (GC)		Valor p#		
	n	%	n	%	n	%	GD vs. GS	GD vs GC	GS vs. GC
Condição sociodemográfica									
Sexo da criança	150		147	54	94	54	0,69	0,69	0,98
Maculino		52		46		46			
Feminino		48							
Idade da mãe (anos)	150		147		94		0,46	0,6	0,6
<19		17		14		16			
20-29		55		56		50			
≥30		29		31		14			
Primiparidade	148	48	147	44	94	40	0,04	0,37	0,7
Escolaridade da mãe (anos de estudo)	148				93		0,64	0,52	0,8
0-3		12	146	7,5		5,4			
4-7		31		31		32			
8-10		35		36		40			
≥11		22		25		23			
Mãe trabalha fora	150	34	147	30	94	31	0,7	0,69	0,92
Frequência à creche	150	9,3	147	6,1	93	2,2	0,64	0	0,32
Presença pai	150	73	147	76	93	71	0,55	0,67	0,32
Escolaridade pai (anos de estudo)	105				64		0,39	0,16	0,72
0-3		19	111	8,1		4,7			
4-7		34		32		36			
8-10		28		29		22			
≥11		19		31		38			
Renda em salários mínimos (per capita)	136				88		0,47	0,79	0,23
<0,25		20	132	15		23			
0,25-0,50		34		40		33			
>0,50		46		45		44			
Lixo - coleta direta	150	55	147	63	94	51	0,75	0,69	0,57
Luz em casa	150	99	147	99	93	100	0,61	1	1
Água dentro casa	149	98	145	99	93	100	0,64	1	1
Bens no domicílio	150		147						
Rádio		92		91	94	89	0,71	0,35	0,49
Geladeira		95		99	94	96	0,17	0,83	0,2
Máquina lavar roupa		45		57	94	48	0,19	0,81	0,33
Vídeo		42		46	94	29	0,37	0,06	0,02
Televisão		99		95	94	99	0,1	0,73	0,16
Carro		13		14	94	19	0,87	0,46	0,16
Número de bens					94		0,26	0,55	0,05
1-2		8		8,2		9,6			
3		31		21		36			
4		30		34		28			
5		25		34		17			
6		5,3		4,1		9,6			
Condição do nascimento									
Peso ao nascer <2500 g	150	7,3	146	8,2	94	11	0,56	0,21	0,38
Prematuridade (IG <37 semanas)	148	9,5	147	12	94	15	0,5	0,13	0,23
Parto cesareana	150	32	147	36	91	15	0,39	0,05	0,1
Internação antes dos 6 meses	150	6,7	147	2,7	92	7,6	0,169	0,8	0,11
Estado nutricional aos 6 meses	125								
Baixo peso (P/I <-2z)		3,2	130	6,2	94	4,3	0,38	0,73	0,77
Sobrepeso (P/I ≥ +2z)		4,8	130	8,5	94	4,3	0,32	0,99	0,28

IG: Idade gestacional

Tabela 2. Indicadores da operacionalização da intervenção e estimativa do consumo de suplemento de ferro (mg) pelas crianças segundo grupo de estudo. Rio de Janeiro, RJ, 2005.

Indicador	Grupo Diário (%)	Grupo Semanal (%)	p
Mães que relataram haver recebido os seguintes componentes da intervenção:			
Cartilha	92,7	80,3	0,149
Calendário	97,3	94,6	0,577
Orientação para marcar as doses no calendário	92,5	94,2	0,765
Mães que reproduziram corretamente as orientações recebidas quanto a:			
Periodicidade	79,2	89,8	0,319
Dosagem	85,1	81	0,257
Duração	88	86,3	0,263
Frascos recebidos com relação ao número previsto	97	99,3	0,375
Crianças com consumo total de ferro em mg estimado em:			
Zero	0	1,4	0,001
1-749	4,8	31,7	
750-1749	29,9	66,9	
≥1750	65,3	0	

al,¹⁸ que evidenciou eficácia similar dos esquemas diário e semanal de suplementação no aumento dos níveis de Hb e na redução da prevalência de anemia em menores de um ano, usando-se dosagens de ferro menores que as do presente estudo (8g/dia e 20g/semana).

Quanto a estudos de efetividade, os poucos disponíveis na literatura não são plenamente comparáveis em relação à faixa etária, dosagem adotada e periodicidade da suplementação. Em estudo¹¹ realizado na cidade de São Paulo (SP), crianças entre seis e 59 meses de idade que

receberam SF semanal (4mgFe/kg/semana) por seis meses apresentaram aumento de Hb e redução significativa da prevalência de anemia, embora modesta. Todavia, esse estudo¹¹ não contemplou outro grupo com esquema diário de suplementação. O contraste desse achado com os do presente estudo pode ser explicado, ao menos em parte, pelas diferenças nas dosagens de ferro e na faixa etária das crianças.

No tocante à validade interna, o primeiro aspecto a ser examinado é a possibilidade de os achados serem devidos ao acaso. É improvável que isso tenha ocorrido, tendo em vista que foram estatisticamente significativas as diferenças dos resultados do GD em relação aos demais grupos. O poder de teste do estudo, recalculado com os parâmetros encontrados *a posteriori*, foi de 74%.

Um segundo aspecto com relação à validade dos resultados é a possibilidade de viés de seleção ou de informação. Quanto ao viés de seleção, cabe examinar a possibilidade de ter havido, no GC, seleção de famílias mais comprometidas com o cuidado infantil, uma vez que fizeram parte desse grupo apenas as crianças que atenderam ao chamado da pesquisa por aerograma ou telefone. Nesse caso, o viés de seleção atuaria contra a hipótese de efeito da intervenção. Entretanto, a comparação das características entre os três grupos não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre eles. A ocorrência de viés de informação é pouco provável, pois os mesmos procedimentos e técnicas foram adotados na avaliação dos três grupos.

Outro aspecto relativo à validade interna do estudo seria a ocorrência de efeito de confundimento residual. Embora esta possibilidade exista, ela parece improvável considerando a bem-sucedida a randomização dos grupos estudados com relação à imensa maioria de uma série alentada de potenciais fatores de confundimento, incluindo o consumo de alimentos fontes de ferro e o controle adicional dos fatores relevantes, realizado

Tabela 3. Comparação de concentração média de hemoglobina (Hb em g/L) e de prevalência (%) de anemia entre grupos: análise por intenção de tratar. Rio de Janeiro, RJ, 2005.

Grupo	n	Concentração de Hb				Anemia			
		Média (EP)	Dif Médias Ajustadas	IC 95%	p	%	RP*	IC 95%	p
Controle	94	104,85 (2,273)	5,82*	1,09;11,52	0,046	60,64	1		
Diário	150	108,72 (1,211)				50,67	0,84	0,61;1,14	0,227
Controle	94	104,85 (2,273)	2,93**	-2,65;8,52	0,272	60,64	1		
Semanal	147	106,16 (1,089)				60,54	1	0,73;1,36	0,991
Semanal	147	106,16 (1,089)	3,64***	-1,05;8,34	0,103	60,54	1		
Diário	150	108,72 (1,211)				50,67	0,84	0,65;1,07	0,124

* RP: Razão de prevalências sem ajuste pois nenhuma potencial variável de confundimento permaneceu nos modelos finais de regressão.

** Renda, uso de leite de vaca, idade introdução de hortaliças

*** Renda, bens, presença do pai, idade introdução de hortaliças e de feijão

**** Bens, uso de leite vaca como primeiro leite após o leite materno

Tabela 4. Comparação de concentração média de hemoglobina (Hb em g/L) e de prevalência (%) de anemia entre grupos: análise por adesão ao protocolo. Rio de Janeiro, RJ, 2005.

Grupo	Média de Hb				Anemia				
	Média (EP)	Dif Média	Dif Médias ajustadas	IC 95%	p	%	RP ajustada	IC 95%	P*
Controle**	104,85 (2,27)				0,006	60,64	1		0,018
Diário									
1º terço***	104,82 (1,93)	-0,03	3,11	-3,27; 9,49		64,71	1,02	0,78;1,33	
2º terço	110,71 (0,68)	5,86	6,71	1,18;12,23		48,09	0,77	0,55;1,08	
3º terço	112,61 (1,75)	7,76	9,75	3,62;15,88		34,09	0,51	0,29;0,90	
Controle****	104,85 (2,27)				0,249	60,64	1		0,224
Semanal									
1º terço	106,49 (1,06)	1,64	1,74	-3,68;7,15		59,09	0,97	0,71;1,33	
2º terço	104,63 (0,22)	-0,22	2,46	-3,00;7,91		59,26	0,98	0,68;1,39	
3º terço	106,8 (2,88)	1,95	3,88	-2,92;10,67		63,33	1,04	0,67;1,62	

* P valor de linearidade

** Variáveis que permaneceram no modelo: idade introdução de feijão, de hortaliças e de carne, renda e creche

*** Terços de adesão à suplementação (mg de ferro)

**** Variáveis que permaneceram no modelo: idade introdução de feijão, de hortaliças e de carne, presença de marido no domicílio, renda, leite vaca como primeiro leite após o leite materno e creche

por meio das análises de regressão. Cabe notar que, na relação dos alimentos fontes de ferro, não foram incluídos alimentos à base de farinha de trigo ou de milho, ingredientes que, durante o período da coleta de dados, passaram a ser compulsoriamente fortificados com ferro e ácido fólico. O não-controle de eventuais diferenças quanto ao consumo de farinhas fortificadas não parece, entretanto, ser capaz de afetar os resultados obtidos. Além de esses alimentos não participarem de forma expressiva da dieta de lactentes, estudo sobre a efetividade da fortificação das farinhas realizado no mesmo período do presente ensaio clínico não identificou qualquer efeito positivo da fortificação sobre a concentração de hemoglobina em crianças.²

Contra a possibilidade de confundimento residual está ainda o fato de os grupos estudados terem sido constituídos por coortes concorrentes de crianças de mesma idade e selecionadas da mesma população-alvo e a observação rigorosa dos mesmos critérios de elegibilidade para os três grupos. Além disso, o rigor quanto à semelhança das idades das crianças nos três grupos foi importante para se evitar a ocorrência de confundimento, uma vez que é conhecida a melhoria dos indicadores da deficiência de ferro com o aumento da idade em crianças, independentemente de qualquer intervenção.^{14,20,23}

Outros argumentos a favor da validade interna do estudo sugerem que a associação encontrada seja do tipo causa-efeito. Os grupos diário e semanal foram de fato expostos à intervenção, tendo apresentado elevada adesão ao SSFARM, aspecto central num estudo de efetividade. O alcance de boa adesão no grupo diário contraria a argumentação de alguns autores,²² a favor da maior adesão e conseqüente efetividade da adminis-

tração semanal, quando comparada à diária. Quanto à plausibilidade biológica dos achados, observou-se efeito dose-resposta entre consumo de SSFARM e níveis de hemoglobina para o grupo diário. A ausência de efeito dose-resposta com o esquema semanal de suplementação poderia indicar que a quantidade total de ferro oferecida à criança nesse esquema não seria suficiente para prevenir a anemia. Entretanto, aportes maiores de ferro em uma única dose semanal poderiam acarretar eventos adversos e comprometer a adesão.¹⁷

Quanto à validade externa do estudo, nossos achados podem ser generalizados, com alguma cautela, para clientela infantil de serviços de atenção básica à saúde de outras cidades brasileiras. Contam a favor desta generalização: o semelhante quadro epidemiológico com relação à prevalência da anemia infantil observado em diferentes cidades brasileiras,^{12,15} os critérios de elegibilidade pouco restritivos do presente estudo, que permitiram a inclusão de contingente heterogêneo de crianças com diversidades biológicas e sociais comparáveis às encontradas em outras realidades, e a relativa simplicidade do protocolo da intervenção, compatível com a rotina da atenção básica de saúde presente em municípios brasileiros e em outros países.¹⁷

Uma limitação do estudo foi a utilização apenas da concentração de hemoglobina como variável desfecho e a particular não consideração de indicadores baseados em ferritina ou transferrina sérica, capazes de expressar de forma mais acurada os níveis de ferro no organismo.²³ Entretanto, a inclusão dessas dosagens implicaria maior custo e dificuldades operacionais e poderia acarretar maior número de perdas para o estudo.

Outra possível limitação foi a não realização de dosagem de hemoglobina no início da intervenção, o que impediu a comparação dos três grupos estudados quanto à Hb inicial e impossibilitou a análise da variação de Hb nesses grupos. Entretanto, esta limitação se mostrou incontornável, tendo em vista que o propósito central do estudo foi testar a estratégia de prevenção da anemia em lactentes por meio de suplementação profilática de ferro iniciada precocemente, em caráter universal (portanto, sem triagem inicial) e dose padronizada.^{1,14,17,19}

Em conclusão, essas evidências inéditas indicam que, em clientela de serviços de saúde semelhantes à da atenção básica da cidade do Rio de Janeiro, somente o esquema diário de suplementação profilática com sulfato ferroso é efetivo na prevenção da anemia em

crianças menores de um ano. As evidências apontam, ainda, que, quanto maior a adesão da população à suplementação, maior a concentração de hemoglobina e menor a prevalência de anemia. Tais evidências se afiguram relevantes e oportunas para a realidade brasileira, na qual a anemia em lactentes alcança prevalências altíssimas e a rede de atenção básica de saúde está em processo de implementação de um programa nacional de suplementação semanal de ferro para prevenção da anemia infantil.^a

AGRADECIMENTO

À Dra. Renata Levy Bertazzi, do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, pelo auxílio no processamento e análise dos dados.

^a Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro. Brasília; 2005 (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [citado 2008 jul 31] Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/manual_ferro.pdf

REFERÊNCIAS

1. Allen LH. Iron supplements: scientific issues concerning efficacy and implications for research and programs. *J Nutr.* 2002;132(4 supl):813S-9S.
2. Assunção MC, Santos IS, Barros AJ, Gigante DP, Victora CG. Efeito da fortificação de farinhas com ferro sobre anemia em pré-escolares, Pelotas, RS. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):539-48. DOI: 10.1590/S0034-89102006005000031
3. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.
4. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials. 3. ed. New York: Springer-Verlag; 1998.
5. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwisle R, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:28. DOI: 10.1186/1471-2288-3-28
6. Gross R, Benade S, Lopez G, International Research on Infant Supplementation Initiative. The International Research on Infant Supplementation Initiative. *J Nutr.* 2005;135(3):628S-30S.
7. Gross R, organizador. Micronutrient supplementation throughout the life cycle. Report of a workshop held by the Ministry of Health, Brazil and UNICEF. Rio de Janeiro: UNICEF; 2000.
8. Hop LT, Berger J. Multiple micronutrient supplementation improves anemia, micronutrient nutrient status, and growth of Vietnamese infants: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr.* 2005;135(3):660S-5S.
9. López de Romaña G, Cusiramos S, López de Romaña D, Gross R. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, growth, and morbidity of Peruvian infants. *J Nutr.* 2005;135(3):646S-52S.
10. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med.* 1991;325(10):687-94.
11. Monteiro CA, Szarfarc SC, Brunken GS, Gross R, Conde W. Long-term preventive mass prescription of weekly doses of iron sulfate may be highly effective to reduce endemic child anemia. *Food Nutr Bull.* 2001; 22(Supl 1):53-61.
12. Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saude Publica.* 2000;34(6 Supl):62-72. DOI: 10.1590/S0034-89102000000700009
13. Mora JO, Mora LM. Deficiencias de micro nutrientes en América Latina y el Caribe – anemia ferropriva. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 1998.
14. Nestel P, Alnwick D. Iron/Multimicronutrient supplements for young children. Summary and conclusions of a consultation held at UNICEF. Copenhagen: UNICEF; 1996.
15. Oliveira RS, Diniz AS, Benigna MJ, 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. DOI: 10.1590/S0034-89102002000100005
16. Smuts CM, Dhansay MA, Faber M, van Stuijvenberg ME, Swanevelder S, Gross R, et al. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, and growth in South African infants. *J Nutr.* 2005;135(3):653S-9S.
17. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington: International Nutritional Anemia Consultative Group/The United Nations Children's Fund/World Health Organization; 1998.
18. Thu B, Schultink W, Dillon D, Gross R, Leswara ND, Khoi HH. Effect of daily and weekly nutrient supplementation on micronutrient deficiencies and growth in young Vietnamese children. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):80-6.
19. Trowbridge F. Prevention and control of iron deficiency: priorities and action steps. *J Nutr.* 2002;132(4 Supl):880S-2S.
20. The United Nations Children's Fund. World Health Organization. United Nations University. Micronutrient Initiative Technical Workshop. Preventing iron deficiency in women and children: technical consensus on key issues and resources for programme advocacy, planning and implementation. New York; 1998.
21. Untoro J, Karyadi E, Wibowo L, Erhardt MW, Gross R. Multiple micronutrient supplements improve micronutrient status and anemia but not growth and morbidity of Indonesian infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr.* 2005;135(4):639S-45S.
22. Viteri FE. Iron Supplementation for the control of iron deficiency in population at risk. *Nutr Rev.* 1997;55(6):195-209.
23. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control: a guide to Programme Managers. Geneva; 2001.
24. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995. (WHO Technical Reports Series, 854).
25. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers of Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-3):1-29.

Artigo baseado na tese de doutorado de EM Engstrom apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz em 2006.

Financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – processo nº506399/2004-4) e pelo Ministério da Saúde (convênio nº 5571/2004).

Apresentado no 11º Congresso Mundial de Saúde Pública, Rio de Janeiro, agosto de 2006.