

**Elyne Montenegro Engstrom**

**“Efetividade da suplementação diária e semanal com sulfato ferroso na  
prevenção da anemia em crianças menores de um ano de idade: um ensaio  
clínico randomizado por grupos”**

*Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da  
Fundação Oswaldo Cruz como um dos requisitos necessários para obtenção do  
Título de “Doutor em Saúde Pública”.*

08 de maio de 2006.

**Orientadora:** Margareth C. Portela

**Co-orientadora:** Inês Rugani Ribeiro de Castro

Catálogo na fonte  
Centro de Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

E58e Engstrom, Elyne Montenegro  
Efetividade da suplementação diária e semanal com sulfato ferroso na prevenção da anemia em crianças menores de um ano de idade: um ensaio clínico randomizado por grupos. / Elyne Montenegro Engstrom. Rio de Janeiro : s.n., 2006.  
130 p.

Orientador: Portela, Margareth C.  
Castro, Inês Rugani Ribeiro de  
Tese de Doutorado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

1.Anemia ferropriva-prevenção e controle. 2.Lactente.  
3.Suplementação alimentar. 4.Efetividade. I.Título.

## ***DEDICATÓRIA***

Às minhas meninas *Tatiana, Natasha e Karina*, para quem dedico minhas conquistas, pelas alegrias e imenso orgulho que me proporcionam.

Ao *Gustavo*, pela dedicação e amor, por sua presença carinhosa e companheira nesse caminho.

À minha mãe, lembrança que me acompanha e me orienta pela vida.

## AGRADECIMENTOS

À direção e aos colegas de trabalho do Instituto de Nutrição Annes Dias, berço acolhedor desse estudo, pelo apoio em todas as fases de elaboração da pesquisa.

Aos profissionais de saúde, coordenadores das unidades de saúde e gestores municipais envolvidos, parceiros fundamentais para o sucesso do trabalho de campo.

À equipe de coordenação e amigos de trabalho de Centro de Saúde Escola Germano Sinval Farias/ENSP/Fiocruz, unidade onde iniciei minha vida acadêmica, pelo acolhimento e incentivo à pesquisa.

A todos os pesquisadores de campo e estagiários envolvidos no estudo, pelos cuidados e capricho no desenvolvimento de suas funções.

À Letícia Oliveira Cardoso, colaboradora, supervisora de campo zelosa e eficiente na busca ativa das crianças e mais do que isso, amiga em vários momentos da vida.

À Inês Rugani Ribeiro de Castro, companheira de longa data, parceira e incentivadora desde a concepção do estudo, cuidadosa nos percalços do trabalho de campo, colaboradora fundamental nas análises finais e principalmente, presença amiga, solidária e carinhosa que muito me confortou e ensinou.

À Renata Bertazzi Levy, pela colaboração imensurável em uma fase importante das análises dos dados, com extrema competência e solidariedade.

Ao professor Carlos Augusto Monteiro, que com sua experiência e serenidade, nos conduziu e apoiou em momentos decisivos do estudo.

À Margareth Crisóstemo Portela, pela confiança depositada, competência e tranquilidade que orientou este estudo, criando oportunidades para o crescimento profissional e acadêmico.

## RESUMO:

**Introdução.** A anemia ferropriva (AF) é a carência nutricional de maior magnitude mundial, com sérias repercussões na saúde principalmente de crianças e gestantes. No Brasil, entre crianças menores de dois anos, estudos indicam que são altas e cada vez maiores as prevalências deste agravo.

**Justificativa.** Embora ensaios clínicos já tenham evidenciado a eficácia da suplementação com ferro na prevenção deste agravo, não se conhece suficientemente a efetividade deste procedimento na prevenção da AF entre crianças pequenas. Atualmente, têm sido propostos dois esquemas de suplementação: um com doses diárias (SD) e outro com doses semanais (SS) de sal de ferro. Até o momento, não existem estudos que comparem a efetividade destas duas alternativas em uma mesma população.

**Objetivo.** Avaliar a efetividade da suplementação com sulfato ferroso em administração diária e semanal, em comparação à rotina convencional, na prevenção da anemia em crianças menores de um ano atendidas na rede básica de saúde do Rio de Janeiro.

**Método.** Ensaio de campo randomizado por grupos em conglomerados (Unidades Básicas de Saúde) com dois grupos intervenção compostos por coorte prospectiva de crianças captadas aos 6 meses de idade. A intervenção consistiu em fornecimento de material educativo e de solução de SF a ser ministrado por 6 meses em doses diárias de 5mgFe (GD; n=150) ou semanais de 10mgFe (GS; n=147). Grupo controle (GC; n=172) foi composto por subgrupo do GC não exposto a suplemento com ferro durante o período de intervenção (GCNE; n=94). Os grupos foram avaliados aos 12 meses de idade. Os indicadores de desfecho foram média de hemoglobina (XHb), % de anemia (<110,0g/L) e % de anemia grave (<95,0g/L), Hb dosada pelo sistema Hemocue. Os desfechos foram examinados segundo intenção de tratamento e adesão ao protocolo ( $A \geq 70\%$ ) com significância estatística:  $p=0,05$ . Os dados foram coletados de maio/2004 a julho/2005. Testes T de Student e Qui-Quadrado foram utilizados nas análises bivariadas. Análises de regressão linear e logística múltipla (odds ratio, OR, intervalo de confiança de 95%, IC) foram realizadas para controlar possíveis fatores de confusão.

**Resultados.** Os grupos mostraram-se homogêneos quanto aos principais indicadores de comparação anteriores à intervenção. A operacionalização da intervenção foi adequada, a adesão elevada (70%), sem diferença estatística entre GD/GS. Análise por intenção de tratamento mostrou:- Média de Hb: GD=108,7; GS=106,2; GC=106,3; CNE=104,7g/L.; Prevalência de anemia: GD=50,7; GS=60,5; GC=58,1; GCNE=62,2%.;Prevalência de anemia grave: GD=16,0; GS=18,4; GC=20,9; GCNE=27,8%. Após ajuste para variáveis de confusão, houve efeito protetor do GD em relação ao GCNE para XHB, anemia (OR=0,50, IC=0,22-0,89) e anemia grave (OR=0,33, IC=0,140 – 0,784). Para o GS, houve associação apenas na redução de chance de anemia grave (OR=0,35; IC=0,152 – 0,815). Análise por adesão, com CGNE como referência, apenas GDA $\geq 70$  mostrou diferença estatisticamente significativa para média Hb e efeito protetor para anemia; GS não apresentou efeito nessas análises; para anemia grave, ambos apresentaram efeito protetor (OR=0,34 e 0,58, para GD e GS, respectivamente).

**Conclusão.** Apenas o esquema diário de suplementação universal com SF dos 6 aos 12 meses de idade foi efetivo em aumentar a concentração de hemoglobina sérica e em reduzir o risco de anemia. Ambos os esquemas foram efetivos em diminuir o risco de anemia grave.

## ÍNDICE

### Página

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

### *Resumo*

1. Introdução .....	1
2. Justificativa .....	6
3. Objetivos .....	26
4. Material e Métodos .....	27
5. Resultados .....	58
6. Discussão .....	87
7. Referências Bibliográficas .....	113

*Anexos* ..... 121

Termo de consentimento livre e esclarecido

Questionários (Grupo Intervenção e Controle)

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Fatores que contribuem para a deficiência de ferro em crianças e mulheres.	10
<b>Figura 2.</b> Material educativo produzido para as mães e profissionais de saúde.	31
<b>Figura 3.</b> Nova formulação de sulfato ferroso desenvolvida para o presente estudo em parceria com Farmacotecnia/Far-Manguinhos/Fiocruz.	34
<b>Figura 4.</b> Fluxograma do estudo. Município do Rio de Janeiro, 2004/2005	40
<b>Figura 5:</b> Descrição da seleção das crianças estudadas no Grupo Intervenção e Controle	52
<b>Figura 6.</b> Distribuição da concentração de Hb sérica nos grupos controle exposto e não exposto ao sulfato ferroso da rotina convencional. Rio de Janeiro, 2004,2005.	72
<b>Figura 7.</b> Distribuição dos valores de Hb sérica segundo grupo estudado.	73
<b>7a.</b> Grupo Controle: todas as crianças estudadas	
<b>7b.</b> Grupo Controle: subgrupo não exposto a sais de ferro	

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1.</b> Características dos estudos analisados quanto ao desenho, validade interna, presença de grupo controle, número de sujeitos estudados, indicador e características da intervenção.	17
<b>Quadro 2.</b> Descrição dos parâmetros iniciais e finais da intervenção (prevalência de anemia, valores de Hemoglobina (Hb g/L), diferença Hb, p valor, ajuste para fatores de confusão) dos estudos identificados	18

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Condições do nascimento, estado nutricional aos seis meses de idade, morbidade no primeiro ano de vida e história alimentar pregressa segundo grupo estudado.	58
<b>Tabela 2.</b> Características demográficas e socioeconômicas das famílias segundo grupo estudado.	61
<b>Tabela 3.</b> Consumo alimentar e estado nutricional aos 12 meses de idade e percepção materna sobre anemia segundo grupo estudado.	64
<b>Tabela 4.</b> Acesso e uso de material educativo e reprodução verbal da administração do SFFARM segundo grupo de intervenção.	66
<b>Tabela 5.</b> Características relacionadas à adesão à suplementação com sulfato ferroso Far-Manguinhos (SFFARM) segundo grupo de intervenção.	68
<b>Tabela 6.</b> Distribuição (%) por faixa selecionada e média de consumo de ferro (mg) pelas crianças no período de 6-12 meses de idade, segundo grupo de estudo.	71
<b>Tabela 7.</b> Avaliação da média e desvio padrão (dp) de hemoglobina (g/L), prevalência de anemia (Hb <110,0g/L) e de anemia grave (Hb <90,0g/L) segundo grupos estudados.	74
<b>Tabela 8.</b> Média de Hemoglobina (Hb) e diferenças de médias (bruta e ajustada para variáveis de confusão) segundo grupo de estudo. Análise por intenção de tratamento.	76
<b>Tabela 9.</b> Prevalência de anemia e razão de chances ( <i>odds ratio</i> bruto e ajustado) segundo grupo estudado. Análise por intenção de tratamento.	78
<b>Tabela 10.</b> Média de Hemoglobina (Hb) e diferenças de médias (bruta e ajustada para variáveis de confusão) segundo grupo de estudo. Análise por adesão ao protocolo.	80
<b>Tabela 11.</b> Prevalência de anemia e razão de chances ( <i>odds ratio</i> bruto e ajustado) segundo grupo estudado. Análise por adesão ao protocolo.	81

## 1. INTRODUÇÃO

*Anemia* é definida como a diminuição na concentração de hemoglobina (Hb) no sangue, independente de sua etiologia (UNICEF, 1998). A carência de um ou mais nutrientes - anemia nutricional - é a principal causa de anemia e cerca de 90% das anemias nutricionais tem, em sua etiologia, a carência do micronutriente ferro. Portanto, a anemia por deficiência de ferro (ADF) é a redução da concentração de Hb no sangue devido à deficiência de ferro.

Apesar das estratégias globais para sua redução, a ADF ainda se constituiu na carência nutricional de maior magnitude mundial e as crianças, gestantes e mulheres em idade fértil são grupos especialmente vulneráveis (Freire, 1997; UNICEF, 1998; WHO, 2001; Yip, 2002). Mora & Mora (1998) estimam que 12% das crianças menores de cinco anos de idade, que vivem em países desenvolvidos, sejam anêmicas, enquanto que nos países em desenvolvimento, a prevalência estimada é de 51%.

Em contraste, alguns países, como os Estados Unidos, conseguiram reduzir para menos de 1% a prevalência desse agravo em menores de cinco anos, principalmente após investimentos na fortificação dos alimentos infantis com ferro, por meio de estratégias de comunicação social, parcerias com indústrias, assim como da adoção de políticas públicas de distribuição de alimentos fortificados para famílias pobres (Dallman et al., 1984; Yip & Dallman, 1998; Yeung & Kwan, 2002).

No Brasil, estima-se que 50% dos menores de cinco anos sejam anêmicos (Brasil, 1999b) e taxa ainda maior pode ser esperada em crianças menores de dois anos. Monteiro e colaboradores evidenciaram aumento na prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos na cidade de São Paulo nas últimas décadas, taxa que praticamente dobrou entre os anos de 1973/74 e 1995/96 (Monteiro et al., 2000).

A Deficiência de Ferro (DF) é resultante de desequilíbrio entre o ferro ingerido, o ferro utilizado e a perda do micronutriente pelo organismo. As crianças menores de dois anos apresentam maior risco para ADF por duas razões: grande necessidade de ferro para o crescimento e insuficiente ingestão desse nutriente na dieta habitual nessa faixa etária (Nestel & Alnwick, 1996; UNICEF, 1998; WHO, 2001).

Os hábitos alimentares têm grande importância na determinação da anemia. No primeiro ano de vida, a quantidade e a biodisponibilidade do ferro ingerido são, em geral, insatisfatórias para manter um balanço positivo de ferro. Além disso, outro hábito frequente nessa idade, é a utilização de leite e derivados junto às refeições, condição que inibe à absorção de ferro. (Hallberg et al., 1992; Male et al., 2001; Oliveira e Osório, 2005).

As conseqüências da deficiência de ferro no indivíduo estão relacionadas à sua principal função orgânica, o transporte de gases ( $O_2$  e  $CO_2$ ), resultando na baixa oxigenação dos tecidos, em particular dos tecidos do cérebro. Com isso, a ADF prejudica a capacidade cognitiva e o aprendizado das crianças, com danos muitas vezes irreversíveis para o desenvolvimento infantil, comprometendo o alcance de suas plenas potencialidades (Losoff et al., 1991). Dependendo da severidade e duração, a ADF compromete o crescimento e o sistema imunológico, favorecendo o aparecimento de infecções (Latham et al., 1990).

Ross e Horton (1998), comparando as conseqüências sociais e econômicas da ADF, concluíram que o efeito dominante para os países em diferentes estágios de desenvolvimento foi à perda associada ao déficit cognitivo em crianças. Houve efeito da ADF também na diminuição da produtividade em adultos e no aumento dos partos prematuros. Outros desfechos examinados, como a mortalidade materna, comprometimento do crescimento, imunidade e susceptibilidade a efeitos tóxicos de metais pesados, não foram considerados suficientemente fortes para possibilitar estimativas confiáveis.

Diante desse panorama, é de extrema importância a adoção de políticas públicas para prevenção e controle da ADF. Para essa finalidade, organizações internacionais são unânimes em apontar três estratégias para prevenção das ADF em crianças: a educação nutricional, a fortificação de alimentos e a suplementação com ferro (UNICEF, 1998; WHO, 2001; Trowbridge, 2002).

A recomendação mais específica é que em local onde a prevalência de ADF é elevada (>40%), a suplementação preventiva com ferro seja adotada em programas de saúde pública, de forma universal para grupos vulneráveis, como os menores de dois anos (Freire, 1997; UNICEF, 1998, WHO, 2001; Gross, 2002).

Embora adotados em vários países, há consenso internacional de que os programas para prevenção e controle da ADF não são efetivos (Allen, 2002).

O delineamento de novos programas deveria considerar não apenas a **eficácia** – poder de produzir os efeitos desejados, em condições controladas – das intervenções propostas, mas também, a **efetividade** destas, ou seja, a capacidade de produzir os efeitos desejados, sob condições de uso esperado, ou quando parte de programas operacionais (Davidsson & Nestel, 2004).

Nessa nova concepção, a adesão é um dos pontos chave para o sucesso da intervenção (Gross, 2000). A suplementação diária com sais de ferro é a forma de administração classicamente adotada. As críticas a tal suplementação têm como argumento, a baixa adesão evidenciada em alguns programas preventivos (Allen, 2002).

Em meados da década de 90, do século XX, a suplementação semanal foi apontada como uma alternativa para melhorar a adesão e efetividade da intervenção (Viteri, 1995; 1997).

Nessa linha, alguns estudos vêm sendo conduzidos para avaliar essa proposição alternativa de administração do suplemento. Os achados desses estudos foram sistematizados em meta-análise que examinou 21 ensaios clínicos em crianças, adolescentes, gestantes e adultos (Beaton & McCabe, 1999). Os autores dessa meta-análise concluíram que tanto a administração diária quanto a intermitente eram eficazes quando aplicadas em condições favoráveis (principalmente de supervisão); porém a diária era mais eficaz que a semanal na maioria dos cenários estudados. Contudo, mais evidências seriam necessárias para comparar a eficácia dos esquemas em crianças, uma vez que somente quatro dos ensaios foram realizados em crianças, sendo que apenas um (Thu et al., 1999) foi focalizado em menores de um ano.

Para produzir evidências mais consistentes, a partir de 2000, quatro ensaios clínicos foram conduzidos em crianças menores de um ano de idade cujos desenhos foram norteados por um protocolo denominado IRIS - The International Research on Infant Supplementation Initiative (Gross, 2005) e os resultados publicados em 2005, mostraram-se favoráveis ao esquema diário (apresentados adiante).

Embora existam alguns poucos estudos sobre a eficácia dos esquemas diário e semanal em população vulnerável, não há evidências da avaliação *da efetividade* de tais esquemas em programas em larga escala e poucos *ensaios de efetividade* (Davidsson & Nestel, 2004). Este cenário de ausência de estudos sob condições reais em crianças menores de um ano motivou a realização do presente ensaio clínico, que visa comparar a efetividade da suplementação universal diária e semanal nesse grupo etário.

## 2. JUSTIFICATIVA

Diferente de outros agravos nutricionais, como a desnutrição e a obesidade, cujas trajetórias epidemiológicas são documentadas por vários inquéritos, não há estudos nacionais representativos da magnitude da anemia na população. O Ministério da Saúde (MS) estima que a prevalência da anemia seja de 50% em crianças menores de cinco anos, 30-50% na idade escolar e 30% em gestantes, sendo considerado agravo em expansão em todos os segmentos sociais (Brasil, 1999a, 2003).

Tais estimativas têm como base estudos localizados que indicam alta prevalência da anemia e, nos casos em que mais de um inquérito já foi realizado, tendência de aumento desse agravo. No Nordeste, por exemplo, a prevalência de anemia nos menores de cinco anos dos estados da Paraíba foi de 19,3% em 1982 e 36,4% em 1992; no Piauí foi de 33,8% em 1992; em Pernambuco 46,7% (1997); Sergipe, 31,4% (1998); na cidade de Recife, 30,9% (1992), em Salvador, 46,4% (1996), segundo levantamento realizado por Santos (2002).

Em 1999, estudo piloto em crianças menores de dois anos atendidas em programas comunitários (Saúde da Família e agentes comunitários) em Caruaru/PE revelou que cerca de 80% eram anêmicas (Ferreira et al., 2003). Dados da *II Pesquisa Estadual de Saúde e Nutrição*, realizada em Pernambuco em 1997, demonstraram que 61,8% das crianças entre 6-59 meses de idade eram anêmicas (Osório et al., 2000).

Na cidade de São Paulo, centro urbano com substanciais progressos nos indicadores de saúde infantil, como desnutrição e mortalidade, Monteiro e colaboradores (2000) observaram tendência de aumento da anemia nas últimas décadas em crianças de 6 a 60 meses: 22,7% (1973/74), 35,6% (1984/85) e 46,9% (1995/96). Os autores evidenciaram ainda aumento considerável do risco de anemia ao longo do primeiro ano de vida, que se manteve elevado no segundo e retrocedeu gradualmente a partir do terceiro ano de vida.

Na cidade do Rio de Janeiro, estudo em crianças atendidas nas unidades básicas de saúde evidenciou prevalência de anemia de 57,6% (Alberico et al., 2003). Outro estudo em crianças matriculadas nas creches municipais encontrou prevalência de 47,3% de anemia: o risco de anemia foi maior nas crianças menores de dois anos, nas que tinham pais com menos de quatro anos de estudo e moravam em domicílios com mais de oito moradores (Matta, 2005).

Em consonância aos achados brasileiros, pesquisadores e organizações internacionais apontam a faixa etária entre 6 – 12 meses de idade como a de maior risco para anemia (Dallman et al., 1984; Nestel & Alnwick, 1996; UNICEF, 1998; Trowbridge, 2002). As razões para tal vulnerabilidade são apresentadas a seguir.

### Condições relacionadas à vulnerabilidade infantil

Na figura 1, os principais fatores que contribuem para a deficiência de ferro (DF) no grupo materno-infantil são esquematicamente apresentados (UNICEF, 1998). Diferentemente dos bebês prematuros ou com baixo peso ao nascer, as crianças nascidas a termo apresentam, à princípio, reservas orgânicas de ferro acumuladas no período da gestação que duram até os 5-6 meses de idade. Estas reservas são utilizadas para funções vitais como o crescimento, esgotando-se se não repostas adequadamente, o que torna o segundo semestre de vida um período de grande risco para anemia.

Esta vulnerabilidade infantil ao agravo associada à idade pode ser atribuída fundamentalmente a duas razões. A primeira é que no início da vida é *grande necessidade de ferro para o crescimento*. No primeiro ano de vida, a velocidade de crescimento é intensa e o organismo precisa de ferro para crescer, mobilizando as reservas orgânicas. No pré-escolar, à medida que tal velocidade apresenta desaceleração, as necessidades de ferro também se reduzem.

A segunda é que *a quantidade de ferro consumida é insuficiente para suprir as necessidades do crescimento do lactente*. No leite materno, embora haja baixo conteúdo de ferro, este tem alta biodisponibilidade sendo facilmente absorvido. Por isso, as crianças em aleitamento materno exclusivo até 4-6 meses estariam protegidas da anemia, necessitando, após esse período, consumir adequadamente, alimentos complementares ricos em ferro.

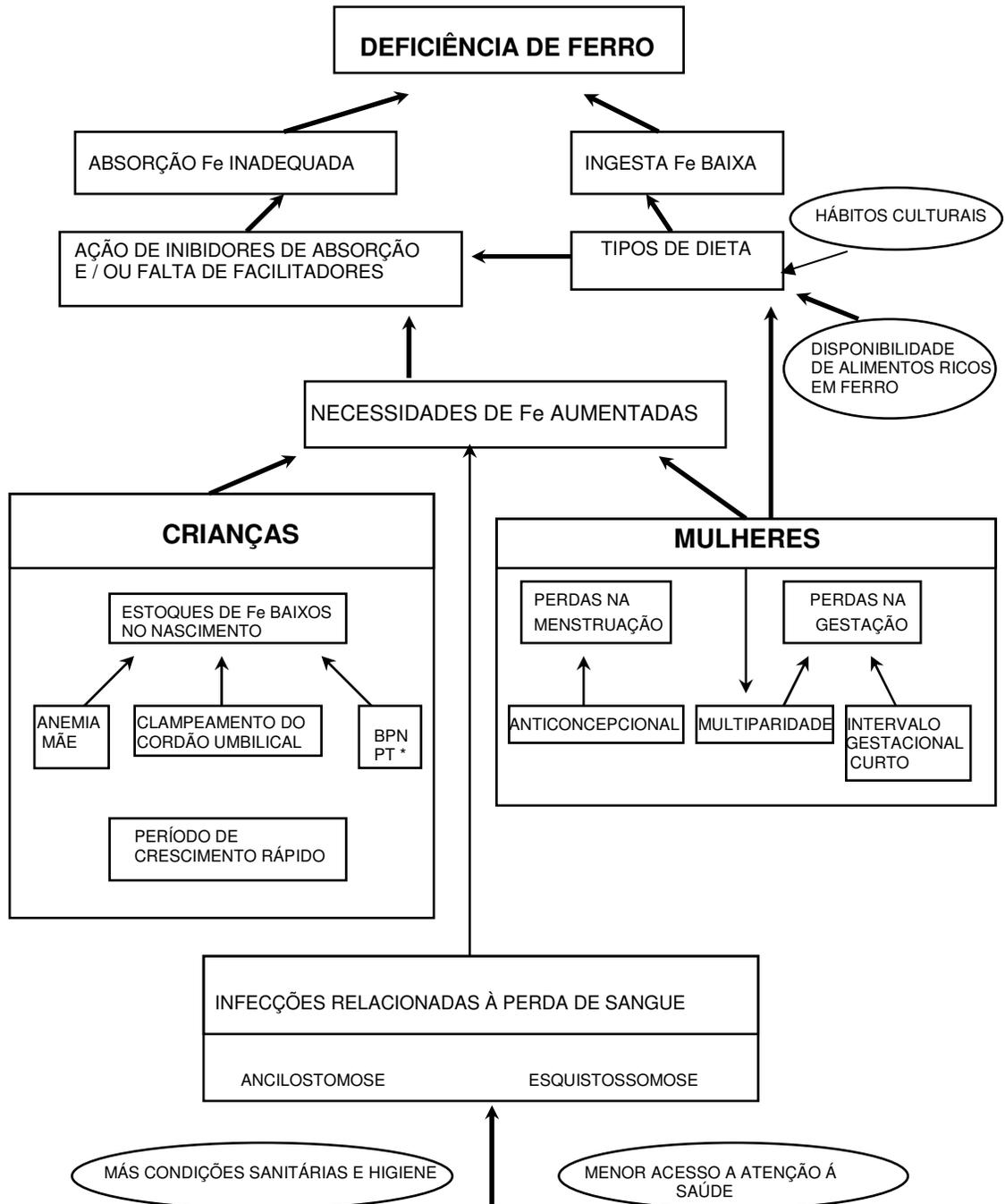
Estudos apontam que a dieta habitual da criança pequena não é suficiente para cobrir as necessidades de ferro para a idade porque tem baixa disponibilidade de ferro,

com quantidade também insuficiente deste micronutriente (Guiliani & Victora, 1997; Brasil, 1997). Este aporte só seria alcançado com a ingestão de alimentos enriquecidos com ferro ou o consumo de alimentos fontes de ferro (principalmente, carnes ou fórmulas lácteas) em quantidades substanciais, prática não usual em nosso meio.

Na figura 1 são apresentadas também outras condições associadas à deficiência de ferro em crianças e mulheres. Para o primeiro ano de vida, além dos determinantes de anemia já discutidos, é importante destacar a influência de condições da gestação (anemia materna) e do parto (ligadura precoce do cordão umbilical) nos estoques de ferro da criança.

É de grande importância, ainda, observar a influência de hábitos alimentares na determinação da DF, assim como do consumo de inibidores (em especial o leite junto das refeições) e/ou dos facilitadores (frutas cítricas) da absorção de ferro. As parasitoses intestinais, que causam perdas sanguíneas, têm pouca expressão epidemiológica em crianças menores de dois anos em áreas urbanas como o RJ.

**Figura 1:** Fatores que contribuem para a deficiência de ferro em crianças e mulheres.



Fonte: UNICEF, 1998

(\*)Baixo peso ao nascer  
Prematuridade

## Eficácia e efetividade da suplementação: comparação do esquema diário e semanal

Conhecendo-se a magnitude, relevância epidemiológica e principais fatores associados à anemia em crianças, é oportuno aprofundar a discussão sobre alguns aspectos ainda polêmicos no desenho de novas intervenções centradas na suplementação preventiva com ferro, especialmente no que tange à periodicidade da administração, alvo de debates contemporâneos internacionais.

Há décadas, os sais de ferro são utilizados tradicionalmente para tratamento da ADF, sendo adotado, de forma mais recente, também para prevenção desse agravo em coletividades (WHO, 2001). Dentre os sais de ferro, o sulfato ferroso é utilizado mundialmente para controle da ADF há mais de 40 anos, sendo reconhecida sua segurança, baixo custo e eficácia na administração tradicional em crianças (Batista Filho & Ferreira, 1996).

Desde as décadas de 80 e 90 do século XX, alguns estudos já demonstravam o aumento significativo na concentração de Hb em resposta à suplementação diária em crianças (Aukett et al., 1986; Chwang et al., 1988; Meija & Chew, 1988; Lathan et al, 1990).

Devido à reconhecida eficácia da suplementação com sais de ferro no aumento da Hb, na correção da deficiência de ferro e na anemia em grupos vulneráveis, especialmente em indivíduos anêmicos, essa estratégia foi recomendada internacionalmente para prevenção e controle da ADF em crianças menores de dois anos (UNICEF, 1998; WHO, 2001; Mora, 2002; Trowbridge, 2002; Trowbridge & Martorell, 2002).

Cabe reafirmar que várias organizações e especialistas na área recomendam que governos adotem políticas públicas de suplementação preventiva em crianças, quando a prevalência de anemia for maior que 40%, como no caso do Brasil, associada às práticas educativas para promover hábitos alimentares saudáveis (Freire, 1997; UNICEF, 1998).

Contudo, as divergências de opiniões surgem principalmente nos aspectos de periodicidade (e conseqüentemente dose administrada) da suplementação preventiva para cada grupo alvo da suplementação. Para gestantes, por exemplo, a recomendação internacional (WHO, 2001) é que a administração seja preventiva e diária, recomendação esta corroborada pelas evidências da meta-análise de Beaton e McCabe (1999).

Quanto à periodicidade e dose do suplemento para crianças menores de cinco anos, o Center of Disease Control (CDC) nos Estados Unidos recomenda a suplementação de 1mg/kg/dia de ferro elementar a partir de 4-6 meses e 2-4 mg/kg por dia de ferro para crianças prematuras e com baixo peso ao nascer (Yip et al., 1998).

Nessa mesma linha, mas padronizando a dose para a faixa etária, o International Nutritional Anemia Consultive Group/WHO/UNICEF (Stoltzfus & Dreyfuss, 1998) e consultores do UNICEF (Nestel & Alnwick, 1996) recomendam o uso de **12,5 mg** de ferro ao dia para crianças entre 6 a 18 meses, que corresponde a 80-90% da recomendação diária de ingestão (RDI=10mg) para crianças de 6-18 meses. Com isso, assumindo 5% de absorção, a dose de 12,5 mg (que equivale a 0,625mg de ferro absorvido) corresponde a 2,5 mg/kg/dia para criança de 6 meses (peso médio de 5 kg); 1,6 mg/kg/dia para criança de 12 meses (peso médio de 8kg); dessa forma, a oferta de ferro suplementado diminuiria

proporcionalmente com o aumento da idade e do peso da criança, sendo complementada pelo progressivo aumento do consumo alimentar.

Como alternativa à suplementação diária, o uso intermitente do suplemento tem sido apontado como uma opção para melhorar a adesão e efetividade da intervenção, reduzir a presença de eventos adversos (Viteri, 1997, Yip, 2002, Gross, 2002) e diminuir a interação na absorção de outros micronutrientes (Solomons, 1986).

A fundamentação fisiológica dos defensores dessa alternativa é que o ferro, absorvido pelas células da mucosa do intestino, que se renovam em cada quarto a seis dias, provoca saturação das mesmas até que o transporte seja realizado ou que as células se renovem (Hillman, 1991). Como mecanismo de controle, a mucosa intestinal bloqueia a absorção de sais de ferro quando administrados repetidamente, havendo eliminação intestinal quando a dose é superior à capacidade e necessidade de absorção. Segundo Viteri (1997), com a administração semanal, haveria maior proporção de absorção de ferro em relação a cada dose administrada, em comparação com a diária, já que intervalo semanal permite a renovação das células da mucosa intestinal, com diminuição dos eventos adversos.

Contudo, essa explicação fisiológica extraída de estudos experimentais em animais (Viteri, 1995), necessitaria ser testada em condições controladas e reais de aplicação clínica. Nos anos 90, alguns estudos são desenvolvidos em diferentes grupos etários, cujos resultados, por vezes discordantes, ainda provocam debates acadêmicos e dúvidas de gestores no delineamento de programas.

A escassez de evidências da eficácia e efetividade da suplementação preventiva em menores de um ano, grupo de maior risco para anemia, foi amplamente discutida em encontro realizado pela UNICEF e Ministério da Saúde/Brasil na cidade do Rio de Janeiro, em 1999, com especialistas do mundo inteiro (Gross, 2000 e 2005). Na ocasião, os desafios apontados como relevantes para o sucesso dos programas foram o aumento da adesão e a melhoria no suplemento utilizado para crianças.

A partir de então, Gross e alguns pesquisadores desenvolveram uma nova formulação de sulfato ferroso (“*foodlet*”, uma espécie de pó para adição na refeição) e organizaram as bases de um estudo multicêntrico denominado *The International Research on Infant Supplementation Initiative* (IRIS) (Gross, 2005). O protocolo IRIS estabeleceu as bases para os ensaios clínicos realizados em quatro países (Vietnã, África do Sul, Indonésia e Peru) com suplementação de crianças entre 6-12 meses de vida, com quatro grupos de estudo: diário com ferro, diário com ferro e multimicronutrientes (MM), semanal com ferro e MM e controle com placebo. Os resultados desses e outros estudos de eficácia e, na inexistência de estudos sobre efetividade comparativa diário/semanal/controle, os resultados de estudos da efetividade semanal em crianças menores de cinco anos são apresentados a seguir.

### Estudos Identificados

A pesquisa bibliográfica utilizou como fontes as bases eletrônicas na área da saúde no período de 1993 a presente data, incluindo Medline, Lilacs, Scielo, Science Citation Index, base Cochrane, publicações de organizações internacionais, resumos de congressos especializados no tema e pesquisa manual de referências listadas em artigos.

Foram identificados 14 estudos de intervenção que compararam a suplementação em administração semanal com outro grupo (diário e/ou controle). Um estudo citado por Beaton e McCabe (de autoria de Husaini) não foi localizado e os resultados aqui apresentados foram extraídos da referida meta-análise.

Os estudos estão apresentados de forma a permitir uma avaliação da validade interna dos mesmos, considerando uma avaliação do desenho, da estratégia de randomização adotada, das perdas (<3%, 3-9,9%, 10-19,9% e  $\geq 20$ ), do cegamento (duplo-cego, cego/cegamento único, não cego e não esclarecido) e do ajuste para os fatores de confundimento (controlados, não controlados, não esclarecido) (Oxman, 1996, Juni et al., 2001; Clarke and Oxman, 2001).

Considerando tais critérios, no Quadro 1 apresenta as principais características dos estudos (desenho, aspectos da validade interna, número de crianças, presença de grupo controle, características da intervenção). No Quadro 2 são apresentados os resultados dos principais desfechos, como a média de Hb e prevalência de anemia observados nos estudos.

Os estudos foram agrupados, considerando o desenho e o grupo de comparação, da seguinte forma:

**Grupo 1:** Dez estudos sobre análises da eficácia comparando a suplementação diária e intermitente (1 ou 2 vezes por semana) - 5 realizados na Ásia (Vietnã (2) , China, Borgor, Malásia) e um na África (resultado também para o grupo 2, sobre efetividade);

**Grupo 2:** Dois estudos sobre efetividade comparando a suplementação diária e intermitente (1 ou 2 vezes por semana) – realizados na Indonésia e na Índia; e 1 estudo da África, supracitado;

**Grupo 3:** Dois estudos efetividade semanal comparada a controle – realizados na Indonésia e Brasil (São Paulo).

Um aspecto metodológico importante a destacar é que nos estudos do grupo 1, dois estudos no Vietnã e os do protocolo IRIS tinham grupo controle, o que permitiu estudar a eficácia absoluta (diferença entre a suplementação semanal e o grupo controle); os outros estudos examinaram apenas a eficácia relativa (diferença entre administração diária e semanal). No grupo 2 foi estudada a efetividade relativa diária/semanal, já que nenhum dos estudos tinham grupo controle, enquanto que no grupo 3, a comparação da administração semanal com controle, possibilitou analisar a efetividade absoluta da intervenção semanal.

**Quadro 1.** Características dos estudos analisados quanto ao desenho, validade interna, presença de grupo controle, número de sujeitos estudados, indicador e características da intervenção.

Autor Ano Local	Idade	Desenho dos ensaios	Randomização (R) Cegamento Perdas #	GC	Nº Total Grupos	Indicador #	Intervenção mg/Fe Duração	
<b>Grupo 1</b>								
Ensaio Clínicos Explanatórios								
Thu (1999) Vietnã	6-24 meses	Em US, 3 grupos D, S, Controle com placebo	R: tabela nº aleatórios Duplo cego Perdas (B)	Sim	D=53 S=54 C=53	Hb<110	8/dia 20/semana	12sem
Ninh (2002) Vietnã	5-12 meses	Domiciliar (4 grupos) G1:Controle com placebo/ 3 m G2:DNSu/ 3m G3:DSu/ 6m G4:SSu/ 6m	R: seleção de 4 comunidades Cego Perdas (A)	Sim 3m	G1=68 G2=70 G3=67 G4=65	Hb <110	15 /dia 15/semana	3 m e 6 m
Liu (1995) China	3-6 anos	Em apenas 1 creche D, 2xS e 1xS	R: sorteio de 3 de 9 turmas Não cego, Perdas (A)	Não	D=84 2xS=72 1xS=82	Hb <110 Ferritina	6/kg	3 m
Hussaini (Beaton) Borgor	5-36 meses	D, S	R: Ignorada Cegamento Ignorado Perdas (D)	Não	D=426 S=396	Hb <110	Ignorada	
Young (2004) Malásia	15-60 meses	US, 3 grupos D, S, S+Vitamina	R: por nível Hb inicial Não cego Perdas(C)	Não	D=85 S=73 SVit=73	Hb <110 Ferritina	60/dia 60/semana	
Desai (2004) Quênia	2-59 meses	Domiciliar, Intervenção por 6 (T6) e 12 meses (T12) DSu, DNSu; 2xSSu, 2xSNSu	R: sorteio computador Não cego Perda:T6 (B);(T12 (C)	Não	Dsu=239 (227) DNSu=280 (214) Ssu=249 (232) SNSu=240 (234)	Hb 50-109	3-6 /kg/dia 6-12/ kg/sem	6 sem 12sem
Hop,Berger (2005) Vietnã	6-12 meses	(IRIS) Domiciliar, 4 grupos D, DMM, SMM, Controle com placebo	R: áreas Duplo cego Perdas (C)	Sim	D=75 DMM=76 SMM=7 C=73	Hb<110 Ferritina Retinol,zinco	10/dia 20/semana	24sem
Romana (2005) Peru	6-12 meses	(IRIS) Domiciliar, 4 grupos D, DMM, SMM, Controle com placebo	R: áreas Duplo cego Perdas (C)	Sim	D=74 DMM=63 SMM=65 C=72	Hb<110 Ferritina Retinol,zinco	10/dia 20/semana	24sem
Smuts (2005) África Sul	6-12 meses	(IRIS) Domiciliar, 4 grupos D, DMM, SMM, Controle com placebo	R: áreas Duplo cego Perdas (D)	Sim	D=50 DMM=49 SMM=46 C=50	Hb<110 Ferritina Retinol,zinco	10/dia 20/sem	24sem
Untoro (2005) Indonésia	6-12 meses	(IRIS) Domiciliar, 4 grupos D, DMM, SMM, Controle com placebo	R: áreas Duplo cego Perdas (B)	Sim	D=69 DMM=66 SMM=60 C=65	Hb<110 Ferritina Retinol,zinco	10/dia 20/sem	24sem
<b>Grupo 2</b>								
Ensaio clínicos pragmáticos								
Schultink (1995) Indonésia	2-5,5 anos	US; Apenas anêmicos, 3 grupos D,S, Controle com placebo	R: sorteio Duplo cego Perdas (D)	Não	D=32 S=33	Hb<110 Ferritina	30/dia 30/2xsem	8 sem
Awasti (2005) Índia	3-6 Anos	Comunidade, supervisionado 2 grupos: D e 2xS	R: blocos, comunidade Não cego Perdas (B)	Não	D=400 S= 403	Hb <110	20/dia 40/sem	1 ano
<b>Grupo3</b>								
Ensaio clínicos pragmáticos								
Palupi (1997) Indonésia	2-5 Anos	Domiciliar supervisionado 3 grupos:S,S+AH e Controle com placebo	R: não claro (3 grupos) Duplo cego Perdas (A)	Sim	S+AH=95 S=96 C=98	Hb <110	30/semana	9 sem
Monteiro (2001) SP/Brasil	6-59 meses	Domiciliar supervisionado S e Controle com rotina convencional	R: Alocado no tempo a inquérito Não cego, Perdas (C)	Sim	S= 346 C= 293	Hb <110	4/kg/semana	6-7 m

# Legenda: (D); diário, (S) semanal, (1x ou 2xS): 1 vez ou duas por semana, (C) controle

Perdas: (A) <3% (B) 3-9,9% (C) 10-19,9% (D) ≥ 20%

Su: suplementação supervisionada e NSU: não supervisionada US:unidades de saúde. AH=uso droga anti-helmíntico

IRIS; protocolo do International research on Infant Supplementation controlled trials, DMM (diário multimicronutrientes), SMM (semanal multimicronutriente);

Ponto de corte para Ferritina: <12µg/L, Hemoglobina (Hb)

**Quadro 2.** Descrição dos parâmetros iniciais e finais da intervenção (prevalência de anemia, valores de Hemoglobina (Hb g/L), diferença Hb, p valor, ajuste para fatores de confusão) dos estudos identificados.

Estudo	Esquema	Prevalência %		Valor Hb g/L ± dp		Incremento Hb	Fatores confusão
		INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL		
<b>Grupo 1</b>							
Thu	Diário	48,1	9,3	108,8	124,3	15,5±13,4	Hb inicial
	Semanal	50,9	5,7	110,3	123,0	13,3 ± 12,1	
	Controle	37,7	43,4	111,9	111,4	-0,5 ± 8,0	
Ninh	Diário 3m	81,3	9,0	100,5 ± 10,6	122,1 ±9,2	21.6 ±12	Hb inicial Idade da criança
	Controle 3	80,9		101,5 ± 10,2	109,5 (9,6)	3m:5,4±13,3	
	Diário 6m			101,6±9,4	123,6 ±7,8 *	6m:22,0±12,1*	
	Semanal 6	81,4	7,7	100,5±10,2	120,5±7,2*	3m: 1,2±10,2 6m:20,0±10,0	
Liu	Diário	36	0,0	NAn: 126,5 An: 98,3	136,0 131,5*	9,5 33,2	Não controlado
	2xSemana			NAn: 124,6 An: 99,0	132,8 * 130,8*	8,2 31,8	
	1xSemana			NAn:128,2 An: 100,4	136,3 127,1*	8,1 26,7	
Husaini	Diário	33,5	24,2		115,7±0,40		Ignorado
	Semanal	37,0	48,4		113,5±0,42		
Young	Diário	80.1	64.4	95,0	103,2 (15,3)	8,2 ± 1,58	Não controlado
	Semanal	84.7	68.2	91,9	103,6 (13)	11,7 ± 1,7	
Desai	Diário SU			91,3	T6: 101,4; T12: 102,8	DS/DU ns	Hb inicial e idade
	Diário NSU			92,5	T6: 98,0; T12:100,7	DSU/DNSU *	
	Semanal SU			92,5	T6: 97,2; T12: 98,4	DNSU/SNSU *	
	Semanal NSU			92,6	T6: 97,2; T12:97,3	SSU/SNSU ns	

Estudo		Prevalência %		Valor Hb g/L ± SD		Incremento Hb	Fatores confusão
		INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL		
Hop e Berger	Diário	90,7	36,4*	99,9	112,8	12,9 (8,4-17,3)	Não
	Diário MM	93,4	23,1*	98,9	115,3	16,4 (12,4-20,4)	
	Semanal MM	93,5	38,5*	97,5	112,5	15,0 (11,5-18,5)	
	Controle	84,9	51,8*	99,8	108,4	8,6 (5,0-12,2)	
Romana	Diário	69,6	23,2*	105,0	121,0	16 ± 4	Não
	Diário MM	70,7	15,5*	105,5	120,0	15 ± 4	
	Semanal MM	73,0	41,3**	103,0	115,0	12 ± 4	
	Controle	57,4	44,1**	107,0	111,0	4 ± 3	
Smuts	Diário	42,9	Não descrito	113,0	115,5	2,47 ± 1,49	Não
	Diário MM	42,9		110,8	117,2 *	6,3 ± 1,75*	
	Semanal MM	32,6		113,2	115,9	2,61 ± 1,33	
	Controle	42,0		111,6	111,1	-0,56 ± 1,81	
Untoro	Diário	58,0	36,2	109,5	115,1	5,6 ± 2,6	Não
	Diário MM	59,1	33,3	108,7	115,5*	6,4 ± 2,4*	
	Semanal MM	61,7	43,3	109,6	112,1	2,5 ± 2,8	
	Controle	53,9	52,3	108,6	109,9	1,5 ± 1,8	
<b>Grupo 2</b>							
Schultink	Diário	100	83,0	108,0 (11)	114 ± 10	7 ± 10*	Tempo tto, Tipo (D/S) Nível Hb
	Semanal		65,0	104,0 (11)	117 ± 8	13 ± 12	
Awasti	Diário	57,3	65,7*	102,6 (18,0)	110,9 (11,9)	10,63 ± 16*	Não
	Semanal	50,25	56,1*	97,8 (15,0)	108,5 (12,9)	10,53 ± 17,3*	
<b>Grupo 3</b>							
Palupi	Semanal +AH	37,9%	14,7 *	112,6 (10,4)	120,1 ± 9,7	7,5 ± 8,8 *	Hb inicial e mudança Hb
	Semanal	36,5%	17,9 *	112,1 (10,4)	118,6 ± 11,4	6,4 ± 110,6 *	
	Controle	35,7%	26,5	113,3 (9,9)	115,2 ± 9,4	1,9 ± 8,0 *	
Monteiro	Semanal	41,7	9,1 BA: 14,1; AA: 6,4	111,4 (1,0)	121,4 ± 0,7	10,0 ± 0,8*	Hb inicial, idade, duração Renda
	Controle	30,1	21,6	114,2 (0,9)	118,7 ± 0,8	4,5 ± 1,0	

Legenda: Nan: crianças não anêmicas; An: crianças anêmicas; BA: baixa adesão AA: alta adesão;  
 (\*) p valor com significância estatística <0,0

Quanto à comparabilidade dos estudos, outras considerações são pertinentes. A idade da criança, uma condição fisiológica de grande influência na concentração de Hb, é variável que interfere bastante na variabilidade dos achados.

Até 2005, apenas os dois estudos do Vietnã enfocaram exclusivamente a faixa etária mais vulnerável (6-24 meses em Thu et al., 1999 e 5-12 meses em Ninh et al., 2002). No protocolo IRIS, o grupo de 6-12 meses foi focalizado, encontrando-se nessa faixa etária, maior prevalência de anemia.

Além da idade, outro aspecto que pode ter influência nos achados, é o caráter preventivo ou curativo do suplemento. Observou-se que dois estudos foram realizados apenas em crianças anêmicas, identificadas na linha de base, que potencialmente apresentam melhor resposta ao suplemento, enquanto que nos demais, o suplemento foi oferecido independente da condição inicial de anemia.

Houve uniformidade quanto ao indicador do desfecho, já que todos os estudos analisaram a concentração de Hb (média e prevalência de anemia, considerando como ponto de corte o valor de 110,0g/L), e alguns, de forma complementar, utilizaram outros indicadores, como a dosagem de ferritina e protoporfirina e a dosagem de outros micronutrientes (retinol, zinco).

### *Principais Achados sobre Eficácia*

Tais estudos partiram de prevalências iniciais de anemia bastante diversas, variando de cerca de 33 a 90%, sendo a prevalência inicial maior nos mais jovens e alcançaram resultados finais que variaram de 0% a 68% de anemia (Grupo 1; Quadro 2). O incremento final de Hb variou de 15,5 a 33,3g/L no grupo diário e de 13,2 a 31,8g/L no semanal.

Thu e colaboradores (1999) observaram aumento significativo nos níveis de Hb inicial e final tanto nos grupos diário quanto semanal, em comparação ao controle, sem diferença significativa tanto na prevalência quanto nos níveis de Hb final. Essa associação persistiu mesmo quando analisados os resultados referentes às crianças menores de 12 meses de idade. No estudo do Vietnã (Ninh et al., 2002), após 3 meses, a suplementação diária foi menos efetiva que a semanal. Contudo, após 6 meses, a concentração e o ganho de Hb foram menores entre os suplementados com doses semanais quando comparados aos com doses diárias. Na China (Liu et al. 1995) independentemente da administração diária ou semanal, as crianças com anemia tiveram maior incremento na concentração de Hb. Nesse estudo, assim como nos Husaini (apud Beaton & McCabe, 1999) e Young (2004), os autores referem equivalência da administração diária e semanal.

Com achados discordantes, Desai e colaboradores (2004) observaram eficácia e efetividade inferiores do esquema semanal em relação ao diário, tanto após seis meses quanto após doze meses de suplementação. Do mesmo modo, todos os estudos que adotaram o protocolo IRIS, concluíram que a eficácia da suplementação foi maior no grupo diário, em especial no grupo diário com ferro e multimicronutrientes (MM), em comparação ao semanal MM e controle.

### *Principais Achados sobre Efetividade*

A prevalência inicial de anemia situava-se em torno de 30-50% e o declínio na prevalência de anemia foi significativo nos estudos de Jakarta e no estudo do Brasil. No grupo 2, Schultink e colaboradores observaram que diferença entre os dois grupos após o tratamento não foi significativa mesmo com correção para Hb inicial, esta sim, apresentando influência significativa. Na Indonésia, ao final do tratamento, 65% das crianças do grupo semanal e 83% das do grupo diário, permaneceram anêmicas, diferença esta sem significância estatística; em ambos os grupos, o nível de Hb e ferritina aumentou de forma significativa após o tratamento. Nos outros estudos, o incremento de Hb final no grupo semanal situou-se entre 6,4 a 12g/L, enquanto que no grupo controle, o aumento foi de 1,9 e 4,5g/L em Jakarta e São Paulo, respectivamente.

Nos estudos de efetividade, é de grande importância o exame mais detalhado da adesão, condição crucial para a efetividade da intervenção. Young (2004) refere boa adesão em 52,0% das crianças. Awasti e colaboradores (2004) relatam adesão em 63,5% e 89,1% nos grupos diário e semanal, respectivamente. Monteiro e colaboradores (2001) observaram que quase dois terços das crianças receberam pelo menos 75% das doses semanais previstas, grupo em que o impacto foi superior à média do total de crianças estudadas.

Pelo exposto, observa-se que, após as conclusões do estudo de Beaton e McCabe (1999), apontando para um aparente favorecimento da suplementação diária, os estudos do IRIS, todos em menores de um ano, trouxeram contribuições importantes que reiteram a eficácia da suplementação diária.

Contudo, mantém-se a polêmica questão sobre o efeito da suplementação (diária ou semanal) em condições reais, não controladas. É importante também ressaltar que não foram localizados estudos de efetividade comparativa da administração diária e semanal em menores de um ano.

Na cidade do Rio de Janeiro, a suplementação diária universal com sulfato ferroso em menores de um ano, sem a realização de diagnóstico laboratorial, é rotina convencional para prevenção da ADF, implantada desde 1996 pela Gerência de Programas da Criança (GPC) da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMSRio). Contudo, os gestores avaliam que o programa não conta com boa adesão e frente à alternativa de periodicidade intermitente atualmente proposta, têm interesse em conhecer qual a intervenção mais efetiva em crianças. A partir da parceria entre gestores da GPC e do Instituto de Nutrição Annes Dias, órgão responsável pela formulação, gerenciamento e avaliação de políticas municipais de alimentação e nutrição, o presente estudo foi delineado para avaliar a efetividade da estratégia de suplementação universal para a idade em base comunitária. Para a nova intervenção, testada em esquema de suplementação diária e semanal, foram desenvolvidas inovações – reformulação do sulfato ferroso e ações educativas - visando potencializar a adesão.

Considerando a relevância de se conhecer a estratégia mais efetiva, e como pressuposto, que a suplementação de sulfato ferroso em administração semanal teria efetividade equivalente à da diária ( $\leq 5\%$  de diferença no desfecho) na prevenção de anemia em crianças menores de um ano, desenvolveu-se o presente estudo com intuito de comparar a efetividade de três modelos de intervenção preventiva para anemia - nova intervenção diária e semanal, e rotina convencional adotada na cidade do Rio de Janeiro.

### **3. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a efetividade da suplementação com sulfato ferroso em administração diária e semanal, em comparação à rotina convencional, na prevenção da anemia em crianças menores de um ano atendidas na rede básica de saúde do município do Rio de Janeiro.

#### **Objetivos Específicos**

- Examinar a operacionalização da nova intervenção no que diz respeito ao acesso, a utilização das inovações propostas no protocolo e a exposição das crianças ao sulfato ferroso (desfecho secundário).
- Descrever eventos que são potencialmente influenciados pela intervenção, em seus aspectos educativos, promotores de adesão e relacionados à suplementação universal de sulfato ferroso nas crianças.
- Conhecer a presença e natureza dos eventos adversos relacionados à nova intervenção.
- Comparar o desfecho primário (Hemoglobina sérica) para toda a coorte selecionada e para subgrupos segundo grau de exposição ao sulfato ferroso, quer seja na intervenção proposta, quanto na rotina preventiva convencional da rede de saúde.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi um ensaio de campo pragmático (Godwin et al., 2003) randomizado por grupos em conglomerados constituídos por unidades básicas de saúde (UBS) da rede do município do Rio de Janeiro.

Foram formados três grupos de estudo para os quais as UBS foram sorteadas. A nova intervenção foi alocada no primeiro e segundo grupos, que receberam suplementação universal de sulfato ferroso, respectivamente, em esquema diário (Grupo com suplementação diária - **GD**) e esquema semanal (Grupo com suplementação semanal - **GS**). Estes dois grupos compuseram o Grupo Intervenção (GI). O terceiro grupo, denominado Grupo Controle (**GC**), foi composto por crianças expostas à rotina convencional preventiva da rede municipal de saúde, conforme detalhado adiante.

### 4.1 Cálculo da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, inicialmente considerou-se que a prevalência de anemia na população de crianças menores de dois anos do município do Rio de Janeiro seria de 60%. (Veiga et al., 2001). Estimou-se identificar uma diferença entre o grupo controle e o intervenção na ordem de 30% (de 60% para 42%), com um poder de teste de 80% e em um nível de significância de 5%. Aplicados esses parâmetros, o número a ser estudado seria de 120 crianças em cada grupo, com uma razão de alocação de 1:1. Adicionando-se 20% de perdas deveriam ser selecionadas 145 crianças para cada grupo (Lwanga e Lemeshow, 1991; Epi-Info 6.0).

## **4.2 Seleção dos Sujeitos**

Critérios de inclusão: idade de seis meses ( $\pm$  29 dias), realização de consulta de rotina na pediatria, nutrição ou enfermagem.

Critérios de exclusão: uso preventivo ou curativo (diagnóstico de anemia já realizado) de sulfato ferroso ou outro sal de ferro no mês anterior ou momento da captação; diagnóstico de anemia falciforme no Teste de Pezinho.

## **4.3 Descrição da randomização dos grupos**

Os grupos foram randomizados por sorteio das UBS realizados de forma manual (número das UBS anotados em papel e colocados em urna). Para conhecer o conjunto das UBS, inicialmente realizou-se levantamento de todas as unidades existentes na rede pública municipal de saúde no ano de 2002, as quais totalizavam, à época, 93 UBS. Para compor o conjunto elegível para o sorteio, foram consideradas apenas as UBS que atendiam aos seguintes critérios:

- Sistema de Gerenciamento Ambulatorial Básico (SIGAB) implantado. Este sistema de informação, adotado pela Prefeitura da Cidade do Rio, tornaria possível o acesso a informações referentes ao cadastro de atendimentos e prontuários, permitindo a identificação das crianças atendidas. A grande maioria das UBS possuía este sistema à época.

- Número mensal de atendimentos na Pediatria, Enfermagem e/ou Nutrição de pelo menos 60 crianças com idade entre 5-6 meses, de forma a viabilizar a coleta de dados em prazo viável para o estudo.

- Programa de atenção nutricional infantil implantado (Incentivo de Combate às Carências Nutricionais), que fornecia à época do estudo, leite enriquecido com sulfato ferroso às crianças de 6 a 23 meses que apresentassem baixo peso para a idade. Este critério visava garantir a homogeneidade entre as UBS selecionadas para o estudo no que diz respeito à oferta, ao menos para uma parte da clientela, de um produto que complementaria a intervenção proposta no estudo.

Vale dizer que quando do início do trabalho de campo, este programa havia sido interrompido. Foram identificadas como beneficiários progressos o total de 7, 4 e 5 crianças no GD, GS, GC, respectivamente e o tipo de leite consumido (enriquecido com ferro) foi devidamente codificado.

Atenderam a esses critérios 28 UBS que constituíram o universo de sorteio. Considerando como conglomerados para randomização às UBS, foram sorteadas três para o GD, três para GS (estimativa de 50 crianças por UBS) e inicialmente seis unidades para o GC. No controle, supondo-se que cerca de 50% das crianças seriam não elegíveis (pelo uso do sulfato ferroso), adicionou-se este percentual ao número de 150 crianças previstas e logo, seria necessário identificar por meio do cadastro, 240 crianças (estimativa de 40 por cada UBS). Cabe ressaltar que durante o trabalho de campo foi necessário alterar de seis para nove às UBS estudadas, ao se constatar que em duas UBS, a desestruturação do sistema de informação inviabilizava a seleção das crianças.

### Estratégia de Seleção dos Sujeitos

Embora adotando os mesmos critérios de elegibilidade, a estratégia de seleção foi diferente entre o grupo intervenção e o controle.

O grupo intervenção (GD e GS) foi constituído por uma coorte prospectiva de crianças selecionadas durante as consultas de rotina pelos próprios profissionais de saúde treinados. Na seleção, os profissionais apresentavam às mães os procedimentos do protocolo (descrito adiante) implantado como nova rotina em teste na UBS. Tendo em vista a perspectiva de avaliação da efetividade da intervenção proposta, justifica-se o envolvimento do profissional nas ações previstas, com interferência mínima dos pesquisadores nessa etapa, de forma a se experimentar a intervenção nas condições reais de funcionamento da rede de saúde.

O GC foi constituído por uma coorte concorrente de crianças, que foram selecionadas por meio de busca em base de dados das UBS. Orientada pelos pesquisadores, a direção da unidade identificou, por meio de registro de atendimentos, todas as crianças com idade de 6 meses ( $\pm 29$  dias) que haviam sido atendidas em períodos pregressos, estabelecidos de acordo com o cronograma da pesquisa, para que, na data da avaliação, a criança identificada estivesse com idade próxima de doze meses. Por exemplo, na UBS em que a avaliação estava prevista para novembro de 2004, a direção selecionou prontuários de crianças que tinham idade de 6 meses ( $\pm 29$  dias) ao serem atendidas nos meses de abril-maio de 2004.

Com a baixa adesão à rotina convencional de prevenção implantada na rede, algumas crianças selecionadas usaram sulfato ferroso no 2º semestre de vida e outras não. Dessa forma, o grupo controle foi composto por crianças expostas à rotina convencional após a idade de seleção (6-12 meses) e também, por crianças não expostas no período. A partir das informações sobre exposição ao suplemento preventivo de rotina, o grupo controle foi estudado em sua totalidade (de expostos e não expostos) e de forma complementar, analisado como subgrupo controle não exposto a suplemento com ferro (grupo controle não exposto: GCNE). Este grupo tem um perfil de exposição que se assemelha à maioria dos cenários programáticos brasileiros (ausência de rotinas de suplementação na rede básica de saúde municipal). Portanto, as comparações com tal grupo permitem maior generalização dos resultados.

#### **4.4 Descrição da Rotina Convencional e da Nova Intervenção.**

A rotina convencional, em vigência na rede de saúde na época da realização do estudo, foi implantada pela SMSRio em 1996 e consistia de orientação para suplementação preventiva de 1-2 mg de ferro em doses diárias, a partir do sexto mês de vida com duração de seis a doze meses. O sulfato ferroso, em sua apresentação tradicional, estava disponibilizado em gotas (1ml=25mg de Ferro), com diversas apresentações medicamentosas (SFREDE).

Alguns problemas na referida rotina merecem destaque. O primeiro diz respeito à implementação parcial da rotina por parte dos profissionais de saúde, que ora não prescrevem, ora interrompem a suplementação por razões muitas vezes desnecessárias.

O segundo problema é a baixa adesão da clientela ao esquema proposto. Em 1999, quando gerentes da SMSRio realizaram levantamento entre profissionais de saúde da rede básica sobre esta rotina, um dos principais problemas apontados foi a insatisfação das mães em relação ao sulfato ferroso fornecido: gosto amargo, metálico, forte, aspecto e cor que se modificavam depois de aberto o frasco, características que dificultavam a utilização do suplemento pelo tempo recomendado.

O terceiro problema identificado por profissionais e gestores é a necessidade de se investir em estratégias de informação, educação e comunicação (IEC) visando valorizar o uso do suplemento preventivo, por um tempo longo, melhorando a adesão das mães ao programa.

A nova intervenção consistia de **recursos educativos** (material educativo especificamente produzido), **estratégias promotoras de adesão** (sensibilização de profissionais e clientela) e **suplementação preventiva** com nova formulação de sulfato ferroso.

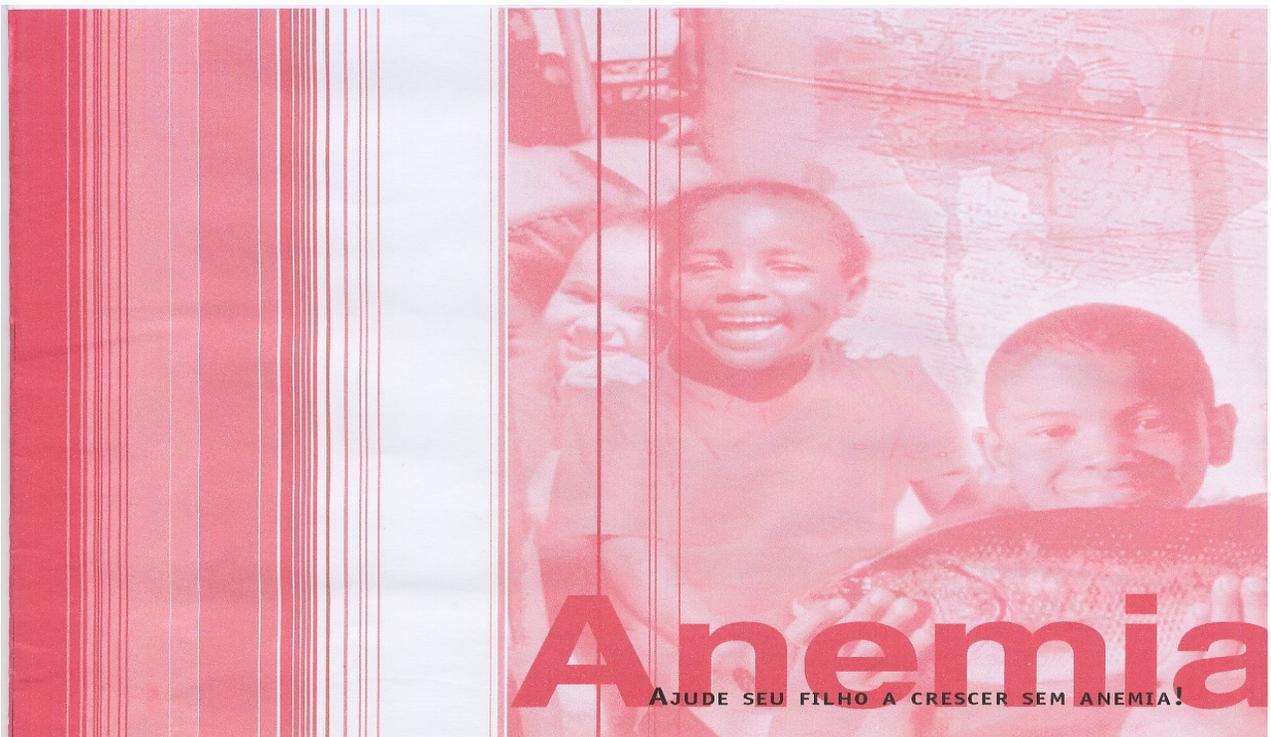
Para isso, foram desenvolvidas para o presente estudo três inovações visando superar os problemas identificados na rotina convencional. Estas consistiram de ações de IEC para as mães/responsáveis das crianças alvo, ações de IEC para profissionais de saúde e a reformulação do suplemento utilizado, conforme descrito a seguir.

1ª) Ações educativas direcionadas às mães:

Foi produzido e distribuído material sobre a importância da anemia na infância, enfocando sua prevenção por meio da alimentação e da suplementação com sulfato ferroso (cartilha) e outro material reforçando o esquema de suplementação (diário ou semanal) da nova intervenção (folder), apresentados na Figura 2.

Foi também elaborado e disponibilizado um calendário para marcação das doses de sulfato ferroso ministradas, que veiculava a mensagem “Ajude seu filho a crescer sem anemia”. Esses materiais eram entregues à mãe/responsável de cada criança do GI na consulta de captação para o estudo (Figura 2).

**Figura 2:** Material educativo produzido para as mães e profissionais de saúde (folha de capa)



## 2ª) Sensibilização dos profissionais de saúde:

Nas unidades sorteadas para alocação da nova intervenção, foram realizadas reuniões com gestores e todos os profissionais envolvidos em algum procedimento do estudo: diretores, coordenadores de programas de saúde, chefias do setor materno-infantil, profissionais diretamente responsáveis pela seleção das crianças-alvo (pediatras, enfermeiros, nutricionistas), assim como farmacêuticos e profissionais do setor de documentação. Nessas reuniões, foram apresentados e debatidos os seguintes temas: a magnitude da anemia e suas implicações para a saúde, a importância de ações preventivas no primeiro ano de vida, o detalhamento da nova intervenção delineada para o estudo com ênfase na importância da atuação do profissional para a adesão da mãe à intervenção e os aspectos operacionais do estudo.

Como material de apoio, foram distribuídos a todos os profissionais um livreto contendo atualização bibliográfica sobre o tema e um encarte com o protocolo do estudo alocado naquela unidade (esquema diário ou semanal).

## 3ª) Reformulação no Produto:

Foi desenvolvida nova formulação de sulfato ferroso visando padronização das doses e melhorias sensoriais do produto (Figura 3). Essa tecnologia foi especialmente desenvolvida para o presente estudo pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos, de Farmanguinhos/Fiocruz, que iniciou a reformulação em 2000.

A apresentação tradicional gotas foi modificada para xarope com concentração de **25mg** de Ferro em 5 ml de produto, concentração esta que atende às necessidades recomendadas para uso preventivo semanal em menores de dois anos (Gross, 2002). Esse ajuste permitiu a adoção de doses padronizadas para as crianças alvo, segundo recomendação supracitada, dispensando os tradicionais cálculos para prescrição, que se baseava nessa gramatura de ferro por quilograma de peso.

O novo produto tem um aspecto levemente alaranjado, consistência viscosa, com odor característico da essência de laranja e gosto mais adocicado, porém sem conter açúcar e tendo em sua composição: Sulfato Ferroso Anidro, Dextrose Anidra, Frutose, Ácido Ascórbico, Ácido Cítrico, Metilparabeno, Propilparabeno, Aroma de Laranja, Água Purificada.

Cabe destacar que Far-Manguinhos foi o responsável ainda pelos testes de estabilidade e análises de custos e produziu, em fevereiro de 2004, junto ao laboratório federal em Alagoas, lote experimental de 2000 frascos do produto para uso experimental no presente estudo, com autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS).

Para testar as melhorias sensoriais no produto, realizou-se estudo piloto em dezembro/2000 em 83 crianças de 6-24 meses de uma creche municipal do Rio de Janeiro, comparando-se a aceitação do SFFARM com a formulação usada na rotina da rede pública (SFREDE).

**Figura 3:** Nova formulação de sulfato ferroso desenvolvida para o presente estudo em parceria com Farmacotecnia/Far-Manguinhos/Fiocruz.



Considerando a impressão da mãe no ato da administração, as categorias de gostou muito, gostou, indiferente, não gostou e detestou mostraram percentuais de 13,3%, 37,3%, 30,1%, 14,5% e 4,8% para SFFARM, enquanto que SFREDE obteve aceitação por categorias citadas de 1,4%, 37,0%, 27,4%, 20,5% e 13,7%, concluindo-se que 2/3 das mães acharam que seu filho preferiu o novo produto. Esta avaliação preliminar concluiu-se que o Sulfato ferroso Far-Manguinhos (SFFARM) apresentou melhorias sensoriais quando comparado às formulações usadas na rotina das unidades públicas de saúde.

Utilizando tais inovações, o protocolo da nova intervenção previa que, para todas as crianças selecionadas para o GD e GS, sem realização de coleta de sangue para medição de níveis de Hb, os profissionais de saúde realizariam os dez passos descritos a seguir:

1. Entregar material educativo (cartilha, folder e calendário).
2. Conversar sobre a anemia e realizar orientação alimentar, utilizando a cartilha.
3. Orientar a mãe sobre o uso preventivo do SFFARM apresentando a prescrição padronizada do esquema de administração diário ou semanal e respectiva dosagem, assim como duração da suplementação (usando o folder):

**Dose** de SFFARM: 2,5 ml (**12,5mg**) ao dia (GD)

5ml (**25mg**) uma vez na semana (GS)

**Duração:** 24 semanas

4. Prescrever o SFFARM utilizando receituário padronizado, em duas vias, produzido especialmente para a pesquisa já com as orientações impressas, onde era necessário escrever apenas nome e prontuário da criança e assinar.
5. Orientar a marcação das doses administradas no calendário.
6. Agendar retorno à unidade para seis meses após o início da prescrição conforme cronograma previamente distribuído pela equipe da pesquisa.
7. Orientar que no dia do retorno, fossem trazidos os frascos que eventualmente não tivessem sido totalmente utilizados e o calendário com marcação de doses ministradas.
8. Colar adesivo “*Projeto Crescer sem Anemia*” no prontuário da criança e na 1ª via do receituário do SFFARM, esta última a ser retida na farmácia para posterior recolhimento pelos pesquisadores.
9. Confirmar com a mãe/responsável seu endereço e telefone, registrando-os no prontuário ou corrigindo-os se necessário.
10. Encaminhar a mãe para a farmácia, onde seria entregue toda a quantidade de SFFARM necessária para os seis meses de uso (GD=**5** frascos; GS= **2** frascos).

#### **4.5 Coleta de Dados e Organização do Banco de Dados**

O trabalho de campo foi realizado no período de março de 2004 a junho de 2005. A seleção dos sujeitos da pesquisa foi simultânea para GD e GS, procurando-se manter, para GC, um tempo de avaliação final próximo ao do grupo intervenção (Figura 2).

O acompanhamento da criança na UBS (consultas de rotina) não foi alterado e o pesquisador entrou em contato com a criança selecionada somente após o término da intervenção, para sua avaliação.

No GD e GS, o tempo de seleção das crianças, inicialmente previsto para dois meses, foi estendido para quatro meses, em função do número de crianças excluídas por uso de SFREDE e também pela redução, na época da captação das crianças do estudo, do número de consultas comumente produzidas nas UBS (afastamento de profissionais por licença ou férias).

Após o término da captação das crianças do GI, os pesquisadores compareceram às UBS para construção de um cadastro das crianças selecionadas, identificadas principalmente por meio das receitas retidas nas farmácias, que continham adesivo, nome e prontuário. NO GC, a identificação das crianças por consulta na base de dados da UBS foi realizada cerca de um mês antes da avaliação final.

Os seguintes dados foram compilados dos prontuários do GI e do GC: nome da criança, data de nascimento e da consulta de captação, nome da mãe ou do responsável, endereço, telefone, peso e comprimento na consulta de captação (5-6 meses de idade).

A coleta direta de dados, por meio de entrevista e exame das crianças, ocorreu entre outubro de 2004 e junho de 2005. No GI, a data de retorno, agendada na captação, bem como o lembrete de que a mãe deveria levar, nesta data, o calendário e os frascos com SFARM não utilizados foram reiterados por meio de aerograma e, quando disponível, por contato telefônico.

Além disso, um pesquisador comparecia à UBS uma vez na semana, de modo que as crianças faltosas ao retorno, quando atendidas em consultas de rotina ou na sala de vacinação, pudessem ser encaminhadas para avaliação, mesmo sem agendamento. No caso do não comparecimento das famílias, mesmo após remarcação de datas, realizou-se busca ativa domiciliar com auxílio de agentes comunitários de saúde do município, que residem na localidade (até três tentativas de visitas domiciliares, em caso de ausência dos moradores).

Para o GC também foram enviados aerogramas e realizados contatos telefônicos explicando o projeto e convidando para a avaliação; para os faltosos, realizavam-se contatos para novo agendamento, sendo todos os exames realizados na própria unidade de saúde. Optou-se pela não realização de visitas domiciliares porque, diferentemente do GI, cujo endereço e/ou telefone foram confirmados no ato da captação, as informações de moradia do GC estavam muitas vezes desatualizadas, incorretas ou incompletas, especialmente nos casos de residentes em favelas. Tentativas de busca ativa por meio de visitas domiciliares se mostraram infrutíferas e não viáveis operacionalmente.

A avaliação foi realizada por pesquisadores treinados que apresentavam à mãe/responsável, o objetivo do estudo, liam o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) e solicitavam a assinatura da mãe/responsável, aplicavam questionário (Anexo 2), realizavam aferição do peso e estatura das crianças para avaliação nutricional e como último procedimento, coletavam sangue para dosagem de Hb.

Foram utilizados dois questionários padronizados (um para o GI e outro para GC) que eram diferentes apenas na seção de avaliação da suplementação (Anexo 2). Nesta seção, as perguntas eram específicas para a operacionalização da intervenção e adesão a ela (uso efetivo do sulfato ferroso) ou no caso do GC, eram voltadas para conhecer o uso do sulfato ferroso na rotina convencional.

As demais variáveis estudadas foram: condições do nascimento (peso ao nascer, tipo de parto, idade gestacional), morbidade (pneumonia nos últimos seis meses, internação hospitalar e história de anemia alguma vez na vida), história alimentar pregressa (aleitamento materno e consumo de outros leites, idade de introdução de fontes de ferro), padrão alimentar (avaliado por meio de recordatório de 24 horas no momento da pesquisa), impressão da mãe/responsável sobre temas relacionados à anemia, às condições socioeconômicas e às características demográficas da família.

A maioria das perguntas era fechada, com algumas abertas para temas nos quais se desejava compreender a impressão da mãe, por exemplo, sobre anemia, saúde da criança, eventos adversos e para registro do nome comercial de fármacos utilizados pela criança.

A codificação dos questionários foi realizada por dois profissionais, que alternavam codificação e sua verificação seguindo roteiro padronizado. As questões abertas foram

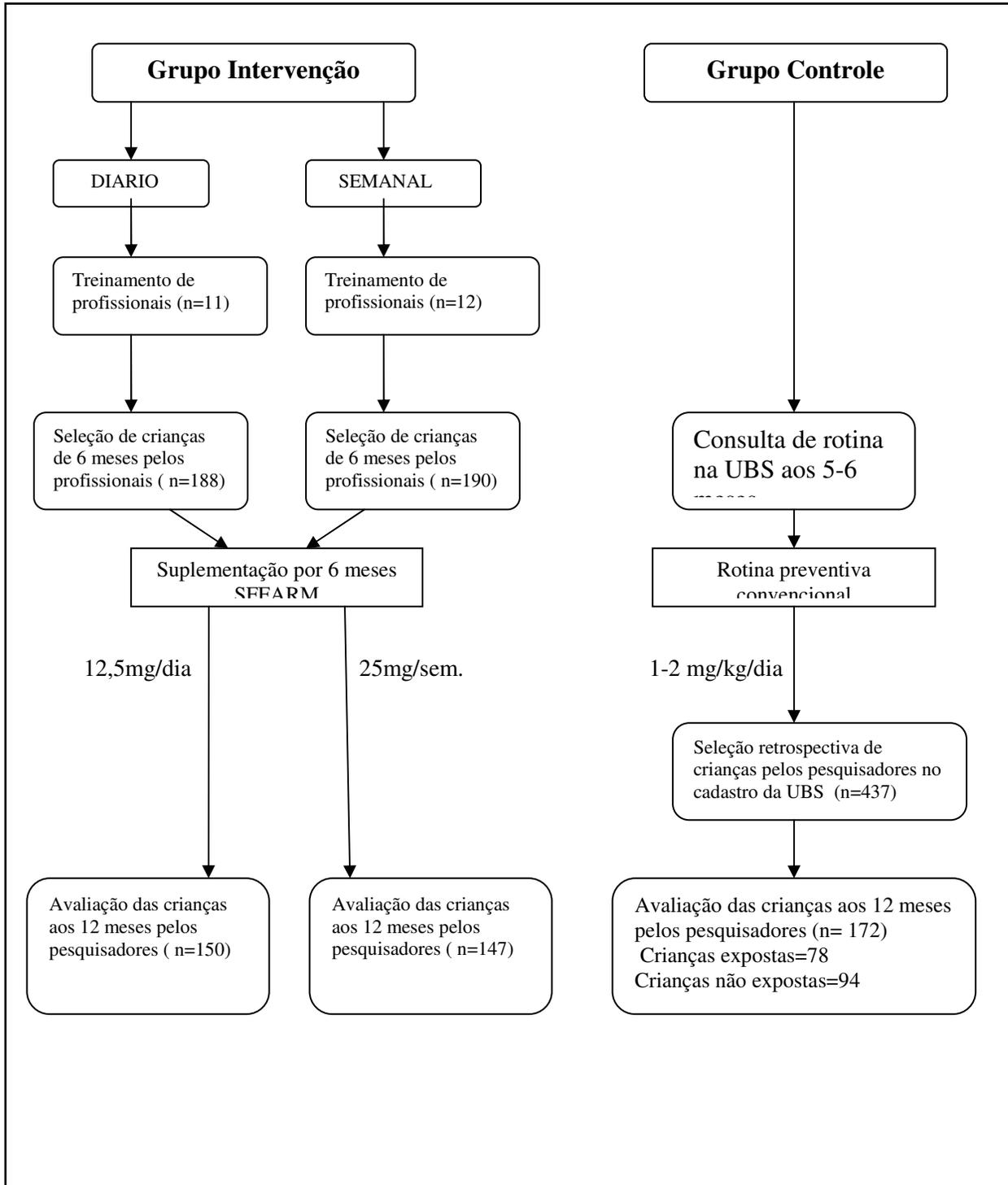
codificadas após leitura e extração das respostas mais frequentes. Os procedimentos seguintes foram: digitação dos dados, análises de consistência e limpeza do banco de dados.

Para a avaliação nutricional, foram utilizadas as técnicas recomendadas por Lohman et al. (1988), com pesquisadores treinados com metodologia proposta por Habitch (1974). O peso foi obtido com as crianças sem roupa em balança digital portátil da marca TANITA<sup>®</sup> com precisão de 100g, calibrada. O comprimento foi aferido com antropômetro horizontal, de madeira, com fita métrica com marcações em milímetros afixada. Foram realizadas três medições, sendo adotada para análises dos dados, a média dos valores obtidos.

A coleta de sangue foi realizada por punção do calcanhar com lanceta própria (BD Ultra fine II), com a leitura ótica utilizando-se o sistema Hemocue<sup>®</sup>. Nos casos de problemas de técnica de coleta (área de leitura da microcurveta não era totalmente preenchida, bolhas) ou quando o resultado do exame era inferior a 90,0 g/L, o exame era repetido, utilizando-se o maior valor para o estudo. O resultado do exame foi entregue imediatamente para aos responsáveis e em seguida, para a direção da unidade.

Todas as crianças com diagnóstico de anemia foram medicadas com SFREDE na dose terapêutica (3-4 mg/kg/ ferro por dia), com medicamento fornecido pelos pesquisadores. As crianças com anemia, baixo peso ou sobrepeso foram encaminhadas para acompanhamento na unidade de saúde.

**Figura 4.** Fluxograma do estudo. Município do Rio de Janeiro, 2004/2005.



## 4.6 Indicadores construídos

### 4.6.1. Características de interesse na comparação entre os grupos

#### Idade e Sexo

- ❖ Média de idade na consulta de seleção;
- ❖ Média de idade na consulta de avaliação;
- ❖ Distribuição de crianças segundo gênero.

#### Condições de nascimento

- ❖ Proporção de crianças nascidas de cesareana;
- ❖ Proporção de crianças com baixo peso ao nascer (BPN < 2.500g);
- ❖ Proporção de crianças prematuras (idade gestacional < 37 semanas).

#### Morbidade Progressiva (anterior 6 meses de idade)

- ❖ Proporção de crianças com internação hospitalar e respectivos motivos.

#### Alimentação progressiva da criança

- ❖ Média de idade (meses) de introdução de alimentos selecionados (água, chá, frutas, feijão, carne, folhas, fígado, outro leite);
- ❖ Tempo médio (meses) de aleitamento materno exclusivo (AME), sem consumo de qualquer outro alimento, construído a partir da combinação das respostas referentes à idade de introdução de alimentos;
- ❖ Tempo médio de Aleitamento materno predominante (AMEP), construído a partir da soma do tempo de AME com o tempo em que a criança só utilizou água, chá e/ou suco, além do leite materno;
- ❖ Uso, em algum momento anterior aos 12 meses, de fórmula infantil ou leite enriquecido com ferro (identificados pelo nome comercial);
- ❖ Uso de leite de vaca como primeiro leite artificial (não materno);
- ❖ Tempo médio de consumo de fórmula láctea/leite fortificado e leite de vaca.

## Indicadores demográficos e socioeconômicos

- ❖ Distribuição das crianças segundo faixa etária materna ( $\leq 19$ , 20-29,  $\geq 30$  anos);
- ❖ Proporção de crianças cujas mães eram primíparas;
- ❖ Distribuição das crianças segundo escolaridade da mãe e do pai (em séries completas de estudo), considerando:
  - 0 a 3 (baixa escolaridade); 4 a 7 (ensino fundamental incompleto);
  - 8 a 10 (ensino fundamental completo) e  $\geq 11$  (ensino médio completo);
- ❖ Proporção de crianças cujas mães trabalhavam fora de casa;
- ❖ Proporção de crianças que contavam com a presença do pai ou companheiro da mãe no domicílio;
- ❖ Média (DP) da renda mensal familiar per capita (renda total/nº. pessoas). Renda familiar obtida pelo somatório de todas as fontes de renda do mês anterior, considerando trabalho formal, informal ou benefícios.
- ❖ Distribuição das crianças segundo faixas de renda familiar mensal per capita em salários mínimo (1 SM= R\$ 300,00) considerando:  $<0,25$ ; entre 0,25 e 0,5 e 0,5 SM p/capita.
- ❖ Média da razão entre número de pessoas residentes no domicílio e o número de cômodos utilizados para dormir;
- ❖ Proporção de crianças com acesso a serviços essenciais no domicílio como luz, água encanada, coleta de lixo direta, segundo categorias utilizadas pelo IBGE (2003);
- ❖ Proporção de crianças que tinham acesso a cada um dos seis bens funcionando no domicílio (rádio, geladeira, máquina de lavar roupa, vídeo, televisão, carro) (IBGE, 2003);
- ❖ Proporção de crianças segundo escore de bens (indicador construído atribuindo-se um ponto para cada bem, com o somatório dos seis acima citados).

Observação: as variáveis sobre condições sócias e demográficas referem-se ao momento da avaliação final, ou seja, quando as crianças tinham idade de aproximadamente 12 meses.

#### ***4.6.2 Condições potencialmente influenciadas pela intervenção***

##### Saúde da Criança entre 6-12 meses de idade

- ❖ Proporção de crianças que andam na avaliação;
- ❖ Proporção de crianças que tiveram pneumonia nos últimos seis meses;
- ❖ Proporção de internação hospitalar no período.

##### Alimentação atual da criança (últimas 24 horas anteriores à avaliação):

- ❖ Proporção de crianças em aleitamento materno (se mama no peito, independente de outros alimentos);
- ❖ Proporção de crianças que consumiam leite (materno, outro tipo ou iogurte) na refeição: no almoço ou jantar ou em um intervalo de até uma hora antes ou depois desta refeição;
- ❖ Proporção de crianças que consumiram fórmula láctea ou leite de vaca;
- ❖ Volume (ml) médio de leite não materno consumido no dia;
- ❖ Proporção de crianças que consumiram alimentos fontes de ferro (feijão, folhas, fígado, carne);
- ❖ Distribuição de crianças por categorias de escore de consumo de ferro, descritas a seguir:

*Adequado*: consumo de pelo menos uma de fonte de ferro heme (carne, fígado) e uma fonte de ferro não heme (folhas, feijão);

*Regular*: consumo de alguma fonte de ferro heme ou fonte não heme;

*Ruim*: consumo regular de fontes de ferro (categorizado acima), associado ao consumo de leite junto à refeição ou não consumo de qualquer fonte de ferro heme ou não heme.

### Percepção Materna relacionada à prevenção da anemia (GD, GS, GC)

Estes indicadores foram construídos a partir das respostas obtidas para cinco perguntas abertas do questionário: o que é anemia (conceito), o que a criança sente quando está com anemia (sintomas), o que faz uma criança ficar anêmica (causas), o que fazer para evitar (prevenção), e por fim, quais alimentos ajudam a prevenir (alimentos).

Considerando o conteúdo do material educativo entregue às mães do GI, estas respostas foram codificadas nas categorias “corretas”, “próximas do correto” e “incorretas” referentes a cada tema abordado. Com isso, analisou-se:

- ❖ Proporção de mães que responderam “não sabe” para cada pergunta;
- ❖ Proporção de respostas sobre percepção materna segundo categorias “*corretas, próximas e incorretas*” (incluindo não sabe como categoria incorreta).

De forma a sistematizar essas informações em um indicador para a comparação entre os grupos, três perguntas (sintomas, causas e prevenção), que expressavam de forma mais objetiva o manejo da anemia apresentado na cartilha, foram selecionados para compor um escore.

Este foi produzido com o somatório de pontos obtidos em cada uma das três perguntas, atribuindo às categorias os valores: zero (0) para incorreta, um (1) para próxima e dois (2) para correta. Os valores do escore variavam, portanto, de zero a seis, extremos de pior e melhor percepção. No escore, as respostas foram novamente agrupadas em: *correta* (6-5 pontos); *próxima ao correto* (4 a 2 pontos); *incorreta* (1 a 0 pontos), construindo-se o indicador abaixo descrito.

- ❖ Proporção de respostas “*corretas, próximas e incorretas*” no escore de percepção materna sobre anemia.

### Estado Nutricional aos 12 meses

A construção dos indicadores foi feita a partir do cálculo do valor z dos índices peso para idade (P/I) e altura para idade (A/I) em relação às curvas de crescimento de crianças americanas (NCHS, 1977). Como recomendação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995), os dados possivelmente inconsistentes foram excluídos pela margem fixa de exclusão para os índices A/I (valores z abaixo de -5,0 e acima de +3,0) e P/I (valores z abaixo de -4,0 e acima de +5,0). Os seguintes indicadores foram construídos:

- ❖ Proporção de crianças com baixo peso ( $P/I < -2DP$ )
- ❖ Proporção de crianças com sobrepeso:  $P/I \geq +2DP$
- ❖ Proporção de crianças déficit de altura:  $A/I < -2DP$

#### ***4.6.3. Avaliação da Operacionalização (GD e GS)***

- ❖ Proporção de mães/responsáveis que receberam cartilha, calendário e SFFARM;
- ❖ Proporção de mães/responsáveis que utilizaram o material conforme previsto:
  - cartilha: leitura e contribuição para ações alvo (alimentação e uso do suplemento);
  - calendário: recebimento de orientação para marcação de doses, motivos de não marcação, local onde foi guardado;
- ❖ Quantidade de frascos de SFFARM recebidos, volume (ml) usados e restantes;
- ❖ Proporção de mães/ responsáveis que reproduziram verbalmente a prescrição correta de SFARM (dose, periodicidade e duração);
- ❖ Proporção de mães/ responsáveis que não usaram todas as doses do SFFARM previstas no protocolo e distribuição dos principais motivos encontrados;
- ❖ Proporção de mães/ responsáveis que tiveram dificuldade de uso do SFFARM e distribuição das principais dificuldades encontradas

#### **4.6.4. Indicadores de exposição efetiva ao sulfato ferroso**

##### Adesão à suplementação de SFARM (GD e GS)

Conforme mencionado anteriormente, solicitou-se que os frascos de SFARM não utilizados ou utilizados parcialmente fossem levados no dia da avaliação para que os pesquisadores verificassem o volume não consumido e, por complementação, o volume consumido. A informação de consumo foi coletada pela verificação do volume restante ou então, quando não disponível, pelo volume referido pela mãe. Nesse caso, o pesquisador mostrava um frasco com marcações (25, 50, 75 ou 100ml) para a informação de frascos parcialmente usados. A informação do volume foi convertida em mg de ferro (Fe), construindo-se os seguintes indicadores de adesão:

- ❖ Média (dp) da idade de início da suplementação;
- ❖ Tempo médio de uso do SFARM;
- ❖ Proporção de crianças que usaram o SFARM em cada um dos 6 meses previstos;
- ❖ Média e desvio-padrão (dp) de mg de Fe consumidos;
- ❖ Nível de adesão, expresso em percentuais, calculado a partir da razão entre a quantidade de ferro consumida e a prescrita (2500mg para GD e 1000mg para GS), categorizado em:

*Adesão Boa* (consumo  $\geq 70\%$  do previsto)

*Adesão Regular* (consumo entre 70-30% do previsto)

*Adesão Baixa* (consumo  $< 30\%$  do previsto).

Cabe considerar que este indicador de adesão expressa, de fato, o grau de exposição das crianças ao suplemento (consumo efetivo de mg de ferro) e não incorpora outros possíveis aspectos da adesão ao protocolo do estudo.

#### Exposição à rotina convencional (GC)

- ❖ Proporção de crianças que foram expostas ao SFREDE;
- ❖ Média (dp) da idade de início da suplementação;
- ❖ Tempo médio de consumo do SFREDE;
- ❖ Média e desvio-padrão (dp) de mg de Fe consumido, calculada a partir de volume e frequência do produto comercial usado, citado pelo informante. Para as diversas apresentações de sulfato ferroso, as formulações citadas eram pesquisadas em dicionário das especialidades farmacêuticas ou, no caso da não localização, diretamente nas bulas obtidas nas farmácias.

#### Eventos adversos (GD, GS, GC)

- ❖ Proporção de crianças que apresentaram algum evento adverso relatado pelo responsável;
- ❖ Distribuição das crianças segundo tipo de evento relatado.

#### ***4.6.5 Desfecho Principal***

A concentração de Hemoglobina sérica (Hb), considerada desfecho principal, foi avaliada nas crianças estudadas segundo os seguintes indicadores (UNICEF, 1998):

- ❖ Distribuição da concentração de Hb
- ❖ Média Hb em gramas por litros (g/L) e respectivo desvio-padrão (dp)
- ❖ Prevalência (%) de anemia: Hb < 110,0 g/L
- ❖ Prevalência de anemia grave: Hb < 95,0 g/L

#### 4.7 Análise dos dados

O perfil das crianças selecionadas foi inicialmente estudado segundo variáveis de interesse na comparação entre os grupos. Para tais variáveis, conhecidas na literatura por associarem-se à ocorrência de anemia em crianças menores de um ano, a distribuição percentual foi estudada por par de alternativas: GD e GS e, cada um deles, com GC. Tais análises contribuíram para avaliar a homogeneidade dos grupos em relação aos principais determinantes de anemia e identificar possíveis fatores de confusão, não evitados no processo de randomização.

A efetividade da suplementação com sulfato ferroso, objeto principal do estudo, foi estudada por “intenção de tratamento”, ou seja, respeitando-se a randomização inicial onde todas as crianças selecionadas para o GD, GS e GC foram incluídas nas análises (Meinert, 1986; Friedman et al, 1998). O grupo controle, por estar submetido à rotina convencional, foi composto por crianças com diferentes níveis de exposição ao sulfato ferroso. Dada tal diversidade, as análises do desfecho foram examinadas separadamente para o grupo controle na sua totalidade (GC) e o grupo controle não exposto ao sulfato ferroso (GCNE).

De forma complementar, o desfecho principal foi também analisado por “adesão ao protocolo” (Meinert, 1986; Friedman et al, 1998). Dessa forma, as crianças do grupo intervenção foram estudadas segundo duas categorias de adesão - boa adesão ( $A \geq 70$ ) ou adesão regular/baixa ( $A < 70$ ), mantendo-se a separação entre grupo diário e semanal, uma vez que se desejava avaliar a efetividade comparativa desses esquemas de suplementação. As crianças do grupo controle foram classificadas considerando a exposição ou não ao sulfato ferroso da rotina convencional, sendo adotado como grupo de comparação nas

análises, apenas o GCNE. Na análise por adesão ao protocolo, portanto, desconsiderou-se a randomização inicial dos grupos, e os dados foram analisados com subgrupos de crianças estudadas segundo nível de exposição, como se fosse um estudo observacional.

As médias de Hb e as prevalências de anemia e de anemia grave foram examinadas, sendo esta última estudada apenas na análise por intenção de tratamento e não na análise por adesão. Para detecção das diferenças no desfecho principal, a comparação dos grupos foi realizada por par de alternativas entre cada um dos três grupos, expressos nas tabelas de forma abreviada como *DS* (Grupo Diário *versus* Grupo Semanal), *DC* (Grupo Diário *versus* Grupo Controle) e *SC* (Grupo Semanal *versus* Grupo Controle). Foram avaliados os percentuais das variáveis categóricas ou médias das variáveis contínuas de interesse. Nas tabelas da análise por adesão ao protocolo, os pares de alternativas estudados foram abreviados como DCNE (diário *versus* grupo controle não exposto ao sulfato ferroso) e SCNE (semanal *versus* grupo controle não exposto ao sulfato ferroso).

Para as análises bivariadas, a significância estatística das diferenças observadas foi avaliada pelo teste T de Student ou Análise de Variância para comparação das médias e o teste Qui-quadrado para comparação de proporções, considerando o valor de  $p < 0,05$  como limite para a significância estatística.

As medidas do efeito da intervenção estudadas nos diferentes grupos foram: 1) Diferenças entre médias ajustadas; 2) Razão de chance ajustada; 3) Número Necessário para Tratar (NNT): refere-se ao número de indivíduos a tratar (ou prevenir, no caso do presente estudo) pela intervenção para beneficiar mais um indivíduo e é calculado pela razão da unidade sobre a diferença de risco (risco atribuível) entre intervenção e controle (Ebrahim, 2001).

Para o exame das médias de Hb realizou-se análise de regressão linear múltipla ajustada para as variáveis de confusão. Para o desfecho categorizado (anemia e anemia grave), realizou-se análise de regressão logística múltipla ajustada para fatores de confusão, com estimativa da razão de chance (OR, *odds ratio*) bruta e ajustada e intervalo de confiança (IC) de 95%. Na regressão linear e logística, os parâmetros adotados foram os mesmos: As covariáveis de ajuste foram selecionadas com base na associação com o desfecho; o nível de significância foi de  $p < 0,20$  para identificar as variáveis de confusão e de  $p < 0,10$  para aceitar as associações de interesse ou permanência no modelo final.

O programa Epi-Info versão 6.04 foi utilizado para cálculo da amostra, cálculo do poder do estudo, entrada de dados e geração dos indicadores antropométricos do estado nutricional. Todas as análises (bivariadas e múltiplas) foram realizadas considerando os conglomerados (*cluster:UBS*), uma vez que estas foram as unidades amostrais., utilizando-se o pacote estatístico Stata 8.0.

#### 4.8 Avaliação da elegibilidade dos sujeitos e descrição das perdas

##### Grupo Intervenção (GD e GS)

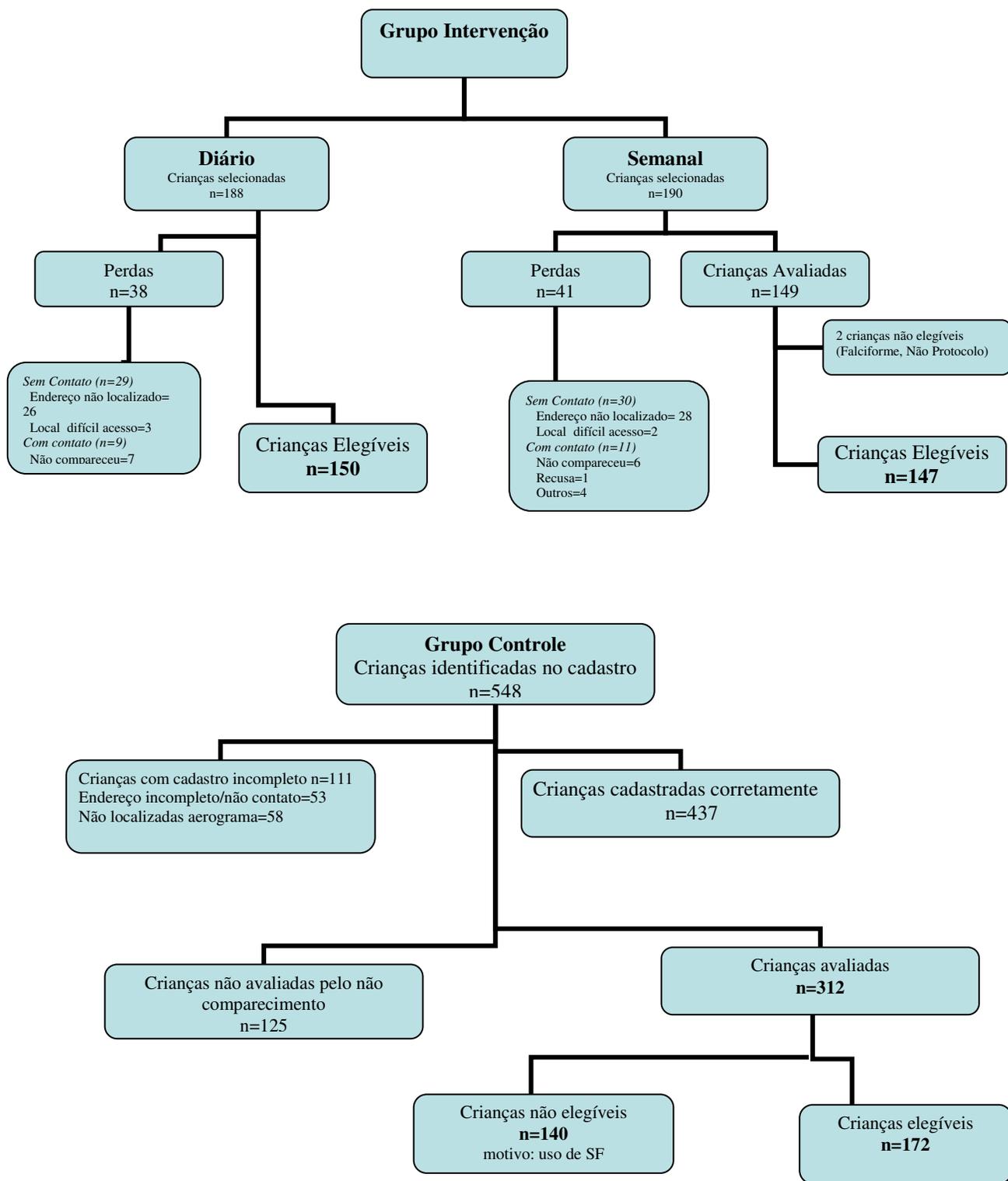
Foram selecionadas, respectivamente, 188 e 190 crianças no GD e GS pelos profissionais de saúde. Desse total, 38 (20,2%) e 41(1,8%) crianças, respectivamente, no GD e GS, não foram estudadas.

Tais perdas foram causadas principalmente pela não localização da criança no domicílio ou por telefone (não localizadas=29 no GD e 30 no GS): endereço inexistente, mudança da família, residência em área cuja violência não possibilitava a visita domiciliar. (Figura 5).

Foram, então, estudadas **150** crianças (GD) e **149** crianças (GS) na avaliação final.

No GS, quando das análises dos questionários, duas crianças foram identificadas como não elegíveis: uma criança portadora de anemia falciforme segundo relato da mãe e outra criança não exposta ao protocolo (não recebeu material educativo, nem SFFARM). O GS totalizou, portanto, 147 crianças. No GD não houve violação dos critérios de elegibilidade.

**Figura 5:** Descrição da seleção das crianças estudadas no Grupo Intervenção e Controle.



## Grupo Controle

No cadastro das UBS sorteadas foram identificadas 548 crianças com idade de 6 meses ( $\pm 29$  dias) atendidas nos meses selecionados. Tendo em vista que as anotações dos prontuários eram insuficientes para avaliar a exposição da criança ao sulfato ferroso entre 5-6 meses, critério de exclusão, optou-se por convidar o total de crianças identificadas para a avaliação na UBS.

Dentre as 548 crianças, 53 tinham endereço incompleto ou ilegível no prontuário, sendo impossível enviar aerograma convidando à comparecer a UBS. Dos 495 aerogramas enviados, 58 retornaram por não localização do endereço do destinatário. Do total de 437 crianças para quem foi enviado aerograma e que este não retornou, 125 (28,5%) não compareceram, não sendo possível investigar os motivos desta ausência.

Efetivamente, foram, então, avaliadas **312** crianças. Nas análises dos dados após codificação dos fármacos utilizados, 150 foram consideradas inelegíveis para o estudo pelo uso de suplemento com ferro, sendo estas crianças excluídas do estudo. O grupo controle foi composto por 172 crianças, conforme descrito na Figura 5.

#### **4.9 Considerações Éticas**

A suplementação com ferro em crianças é recomendada pelo Ministério da Saúde/Brasil, assim como pela SMSRio, para prevenção da anemia, agravo nutricional que traz prejuízos à saúde e ao desenvolvimento infantil, com seqüelas muitas vezes irreversíveis. Os sais de ferro são bem tolerados e não causam toxicidade nas doses recomendadas, sendo o excesso eliminado via intestinal. Os efeitos adversos (vômitos, diarreia, constipação intestinal e cólica) são descritos em cerca de 15% de pacientes com o uso contínuo ou excessivo.

O presente estudo testou uma nova intervenção, que usou nova formulação de sulfato ferroso, visando aumentar a adesão ao programa e, por consequência, trazendo benefícios para a coletividade.

Para os sujeitos diretamente envolvidos com a nova intervenção, os benefícios foram: a garantia da exposição a uma nova intervenção, com um suplemento mais atraente, estratégia educativa mais elaborada. Os sujeitos do GC e GI também se beneficiaram do diagnóstico final de anemia e de agravos nutricionais, recebendo, quando necessário, suplementação terapêutica imediata com sulfato ferroso usado na rotina do serviço e sendo referenciados para acompanhamento na UBS.

O principal risco aos sujeitos seria a presença de eventos adversos com o uso contínuo do sulfato ferroso, eventos estes bem tolerados, com manejo clínico simples realizado pelos profissionais de saúde, que nesse caso, tinham autonomia para interromper a intervenção. O GC não foi submetido a placebo ou mantido sem intervenção, sendo exposto à intervenção convencional disponível na rede.

Na avaliação, a coleta de sangue do calcanhar foi realizada com equipamento descartável, agulha ultra-fina e profissional treinado para minimizar complicações do procedimento; eventuais riscos seriam a possibilidade de discreto sangramento do local da punção, controlado com compressão do local por alguns minutos.

A assinatura do *Termo de Consentimento Livre Esclarecido* (Anexo 1), no qual eram apresentados os procedimentos da pesquisa era condição necessária para coleta dos dados, apresentando-se ao entrevistado a possibilidade de recusa na participação da pesquisa. Nas informações coletadas, houve garantia de confidencialidade dos dados e sigilo ético.

O Instituto de Nutrição Annes Dias/SMSRio foi a instituição responsável pela pesquisa, com parceria com a ENSP e Far-Manguinhos/Fiocruz. O estudo contou ainda com a consultoria de pesquisador do NUPENS/ Universidade de São Paulo e recebeu apoio financeiro do CNPq pelo edital nº. 030/2004, processo 506399/2004-4 e do Ministério da Saúde/FUNASA/Brasil, por meio do convênio nº 5571/2004.

Conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, referente a Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, o presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública – ENSP/Fiocruz e pelo CEP da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

## 5. RESULTADOS

A casuística do estudo foi composta por 469 crianças sendo 150, 147 e 172 pertencentes ao GD, GS e GC, respectivamente. Como subgrupo do GC, o GCNE foi composto por 94 crianças. Quanto ao local do exame, no grupo intervenção, 80,5% das crianças do GD e 76,9% daquelas do GS foram avaliadas nas UBS, sendo as demais crianças avaliadas em visita domiciliar. Todo o GC foi avaliado nas UBS.

O número de crianças estudadas nos grupos, segundo cada UBS sorteada foi de:

Grupo Diário (3 UBS): 48, 68 e 34 crianças;

Grupo Semanal (3 UBS): 55, 63, 29 crianças;

Grupo Controle (9 UBS): 15, 24, 12, 17, 30, 4, 6, 27, 37 crianças.

Do total de questionários aplicados, foram respondidos pela mãe 95% no GD e 92% no GS e GC; o restante foi respondido pelo pai ou pela avó da criança estudada.

A idade das crianças no momento da seleção foi praticamente igual no GD e GS, com média respectivamente de 5,73 (DP=0,68) e 5,74 (DP=0,71) meses. No GC, esta média foi de 6,1 meses (DP=0,63). A distribuição de gênero e de idade das crianças estudadas na avaliação final também foi similar entre os grupos. Aproximadamente 53% eram meninos e a idade final apresentou média de 12,32 (DP=0,91), 12,35 (DP=0,85) e 12,44 (DP=0,89) meses, respectivamente no GD, GS e GC.

Os resultados são apresentados em cinco seções, descritas abaixo.

- a. Características de interesse na comparação entre os grupos
- b. Condições potencialmente influenciadas pela intervenção
- c. Operacionalização da intervenção
- d. Exposição efetiva ao sulfato ferroso
  - i. No grupo controle
  - ii. No grupo intervenção - Avaliação da adesão
  - iii. Comparação de consumo ferro entre os grupos
- e. Desfecho principal
  - i. Avaliação da efetividade por intenção de tratamento
  - ii. Avaliação segundo adesão ao protocolo
  - iii. Número Necessário para Tratar

#### **A. Características de interesse na comparação entre os grupos**

As variáveis que retratavam as condições do nascimento mostraram distribuição semelhante nos grupos estudados quanto às prevalências de baixo peso ao nascer e prematuridade, sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 1). Contudo, o parto do tipo cesareana foi mais freqüente no GC em relação aos demais. O *Cartão da Criança*, fonte importante de informação sobre as condições do nascimento, foi apresentado no ato da entrevista por 94,7% (GD), 89,1% (GS) e 98,1% (GC) dos responsáveis. O município do Rio de Janeiro foi o local do nascimento de quase todas as crianças estudadas (aproximadamente 98% nos três grupos).

**Tabela 1.** Condições do nascimento, estado nutricional aos seis meses de idade, morbidade no primeiro ano de vida e história alimentar pregressa segundo grupo estudado. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Variáveis</i>	<i>Diário</i>		<i>Semanal</i>		<i>Controle</i>		<i>P valor #</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>DS</i>	<i>DC</i>	<i>SC</i>
<b>Sexo</b>									
Masculino	150	52,0	147	54,4	172	53,5			
Feminino		48,0		45,6		46,5	0,693	0,759	0,884
<i>Nascimento</i>									
Baixo Peso Nascer	150	7,3	146	8,2	172	11,0	0,561	0,079	0,199
Prematuridade	148	9,5	147	11,6	169	11,8	0,192	0,499	0,115
Cesareana	150	32,0	147	36,1	172	43,0	0,388	0,035	0,045
<b>E. Nutricional 6m</b>									
Baixo peso	139	2,9	141	5,7	137	2,9	0,311	0,981	0,326
Sobrepeso	139	2,2	141	7,1	137	8,0	0,004	0,011	0,771
Déficit de altura	131	13,0	139	12,2	135	9,6	0,851	0,390	0,494
<b>Morbidade*</b>									
Internação <6 meses	149	4,0	147	4,8	170	7,1	0,784	0,332	0,481
<b>História Alimentar (meses)</b>									
		<b>Média (dp)</b>		<b>Média (dp)</b>		<b>Média (dp)</b>	<b>DS</b>	<b>DC</b>	<b>SC</b>
Duração AME	149	2,3 (1,8)	146	2,3 (1,7)	171	2,4 (1,8)	0,978	0,848	0,797
Duração AMEP	149	3,9 (2,1)	146	3,9 (2,1)	171	3,9 (2,3)	0,967	0,922	0,944
Tempo uso leite vaca	136	5,9 (3,1)	138	6,1 (2,9)	149	6,2 (2,8)	0,826	0,720	0,773
Tempo uso fórmula	57	3,0 (2,3)	55	3,1 (2,4)	59	2,8 (2,2)	0,860	0,761	0,720
Idade introdução de:									
Outro leite	141	4,5 (2,7)	142	4,5 (2,7)	163	4,6 (2,9)	0,495	0,394	0,858
Feijão	150	6,0 (1,9)	146	5,7 (1,7)	170	6,0 (1,8)	0,224	0,876	0,158
Folhas	113	6,6 (2,0)	113	6,5 (1,9)	119	6,6 (2,2)	0,803	0,834	0,921
Carne	144	6,3 (1,7)	143	6,2 (1,8)	165	6,2 (2,0)	0,732	0,676	0,990
Fígado	126	6,6 (2,0)	128	6,4 (1,9)	141	6,5 (2,1)	0,580	0,578	0,692

# Comparação por par de alternativas: diário (D), semanal (S), controle (C).

\*Internação hospitalar no período após a alta da maternidade até 5 meses de idade.

A avaliação do estado nutricional aos 5-6 meses de idade mostrou prevalência de baixo peso em torno de 4% e cerca de 10% de déficit de crescimento nos três grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Já em relação ao sobrepeso, houve menor prevalência no GD em relação aos demais, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

Quanto às condições de saúde da criança, observou-se que 51 crianças já haviam sido internadas em algum momento da vida, após a alta da maternidade, sendo que 26 crianças apresentaram internação na idade de 5 meses ou menos. Observou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto à ocorrência de internação (4,0% 4,8% e 7,1%, no GD, GS, GC, respectivamente) (Tabela 1). As doenças respiratórias responderam por 56 a 59% das causas das internações, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O relato de que algum profissional de saúde teria informado sobre a presença de anemia na criança em algum momento ao longo do seu primeiro ano da vida, ocorreu em 12,8% (GD), 16,4% (GS) e 13,4% (GC), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A história alimentar pregressa também foi bastante similar entre os grupos, com os indicadores não apresentando variação estatística (Tabela 1). As médias da duração do AME e AMEP foram praticamente iguais entre os grupos, sendo a idade média de introdução de outro leite situada em torno de 4,5 meses nos três grupos.

Observou-se que, até a data da entrevista, cerca de 95% (n=443) das crianças já haviam consumido outro leite que não o leite materno. Desses, o leite de vaca foi o primeiro leite usado por 61,3% das crianças no GD, 62,7% no GS e 61,6% no GC.

A proporção de crianças que alguma vez na vida fizeram uso de fórmula láctea ou leite enriquecido foi de 38,0%, 37,4% e 35,5%, respectivamente no GD, GS e GC, sem diferença estatisticamente significativa. Quanto à média do tempo de uso, observou-se que, para o leite de vaca esta foi de seis meses e para fórmulas, de três meses aproximadamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 1).

Outro aspecto do padrão alimentar refere-se à média da idade de introdução de alimentos fontes de ferro (feijão, carne, fígado, folhas), medida que foi similar nos três grupos (em torno dos seis meses de vida).

Na Tabela 2 está apresentada a distribuição das crianças estudadas segundo características demográficas e socioeconômicas. Os três grupos apresentaram perfis semelhantes quanto à idade da mãe, primiparidade, escolaridade materna, trabalho materno fora de casa, pai ou companheiro da mãe residente no domicílio da criança, escolaridade do pai, acesso aos serviços essenciais (água, luz, coleta de lixo), proporção de crianças com renda familiar per capita (RFP) inferiores a 0,25 salário mínimo e RFP média (GD=R\$158,6; GS=R\$ 171,3 e GC=R\$ 164,8) e aglomeração no domicílio, variáveis sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A frequência à creche foi maior no GD, com diferença estatisticamente significativa em relação ao GC. A existência de determinados bens no domicílio, em especial máquina de lavar roupa e vídeo, foi maior no GS em comparação ao GC, favorecimento também evidenciado no score de bens ( $p=0,00$ ). Pelo exposto, pode-se concluir que as crianças dos três grupos estudados têm características semelhantes quanto aos principais fatores investigados, o que aponta para o sucesso da randomização entre os grupos.

**Tabela 2.** Características demográficas e socioeconômicas das famílias segundo grupo estudado. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Variáveis</i>	<i>Diário</i>		<i>Semanal</i>		<i>Controle</i>		<i>p valor#</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	DS	DC	SC
Idade da mãe (anos)	150		147		172				
<19		16,7		13,6		16,3			
20-29		54,7		55,8		45,3	0,462	0,083	0,078
>=30		28,7		30,6		38,4			
Primiparidade	148	48,0	147	43,5	172	41,9	0,420	0,270	0,749
Escolaridade Mãe (séries)	148		146		169				
0-3		11,5		7,5		4,7			
4-7		31,1		31,2		29,0	0,644	0,293	0,388
8-10		35,1		36,3		45,0			
>=11		22,3		24,7		21,3			
Mãe trabalha fora	150	34,0	147	29,9	172	30,2	0,701	0,575	0,970
Frequência à creche	150	9,3	147	6,1	171	2,3	0,637	0,012	0,329
Presença pai	150	73,3	147	76,2	171	74,9	0,551	0,770	0,738
Escolaridade pai (séries)	105		111		124				
0-3		19,0		8,1		7,3			
4-7		34,3		32,4		29,8	0,385	0,243	0,948
8-10		27,6		28,8		29,0			
>=11		19,0		30,6		33,9			
Renda faixa s.m.									
<0,25	136	19,9	132	15,2	156	23,1			
0,25-0,50		33,8		40,2		34,0	0,474	0,679	0,182
>0,50		46,3		44,7		42,9			
Lixo - Coleta direta	150	55,3	147	63,3	172	55,2	0,750	0,992	0,698
Luz em casa	150	99,3	147	98,6	171	99,4	0,60	0,929	0,508
Água dentro casa	149	98,0	145	98,6	171	99,4	0,635	0,304	0,419
Bens no domicílio	150		147		172				
Rádio		92,0		91,2		92,4	0,713	0,870	0,617
Geladeira		95,3		98,6		96,5	0,151	0,508	0,276
Máquina lavar roupa		45,3		56,5		43,6	0,191	0,820	0,032
Vídeo		42,0		45,6		29,1	0,370	0,023	0,000
Televisão		99,3		95,2		97,7	0,064	0,245	0,310
Carro		13,3		14,3		16,3	0,871	0,607	0,624
Escore bens									
1-2		8,0		8,2		7,6			
3		31,3		20,5		37,8	0,257	0,237	0,003
4		30,0		33,6		33,1			
5		25,3		33,6		14,0			
6		5,3		4,1		7,6			
Nº pessoas/cômodo**	149	3,11	147	2,92	172	2,95	0,077	0,053	0,831

# Comparação por par de alternativas: diário (D), semanal (S), controle (C).

\* p valor referente apenas à baixa escolaridade; \*\* média do indicador

## **B. Condições potencialmente influenciadas pela intervenção**

Em relação à morbidade no segundo semestre de vida da criança, o GC apresentou percentuais mais elevados de ocorrência de pneumonia (20,5%;  $p=0,036$  quando comparado ao GD) (Tabela 3). A internação hospitalar ocorreu em 26 crianças com idade de 6 meses ou mais, não havendo diferença na comparação entre os grupos ( $n=10$  (6,7%),  $n=4$  (2,7%) e  $n=12$  (7,1)%, no GD, GS, GC, respectivamente).

Alguns marcos do desenvolvimento infantil foram investigados, mas os resultados não se mostraram consistentes e com elevado percentual de não respostas, exceto para informação sobre andar no momento da avaliação: nos três grupos, 50% das crianças andavam.

Quanto ao padrão alimentar aos 12 meses de idade (Tabela 3), observou-se que a presença de aleitamento materno e de consumo de outro tipo de leite foi semelhante entre os grupos. Do total de crianças, 62,7% eram amamentadas ao seio e, independente de estar em aleitamento, 77,0% faziam uso de outro leite, em geral leite de vaca. O volume médio diário consumido de outro leite que não o materno também foi semelhante entre as crianças estudadas (550, 581 e 543ml, respectivamente em GD, GS, GC).

Um achado interessante refere-se ao consumo de qualquer tipo de leite junto à refeição de sal, que foi significativamente maior entre crianças do GC em relação às crianças do GD e GS.

De modo geral, o consumo de alimentos fontes de ferro também foi similar entre os grupos, tanto para cada alimento fonte quanto para o escore combinando tais fontes de ferro e o uso do leite junto à refeição.

Na avaliação do estado nutricional aos 12 meses de idade, observou-se que as prevalências de baixo peso e déficit de crescimento mantiveram-se baixas e sem significância estatística quando da comparação entre os grupos.

A diferença estatística entre GD e GS observada para a prevalência de sobrepeso no GD/GS aos seis meses, não se manteve aos 12 meses de idade, quando se observou maior prevalência de sobrepeso no GS em comparação ao GC (Tabela 2 e 3).

Quanto à percepção materna sobre aspectos relacionados à anemia, os três grupos estudados apresentam um nível razoável de informação, principalmente em relação às variáveis que informam mais diretamente sobre a capacitação da mãe para lidar com a prevenção da anemia (causas, formas de prevenção e alimentos que ajudam a proteger contra anemia). Foram observadas, ainda, proporções mais altas de respostas corretas para descrição de sintomas e formas de prevenção entre as mães das crianças do GC (Tabela 3). Esse achado foi corroborado nos resultados referentes ao escore de percepção materna sobre anemia, para o qual foi observada maior proporção de respostas adequadas entre as mães das crianças do GC.

**Tabela 3.** Consumo alimentar e estado nutricional aos 12 meses de idade e percepção materna sobre anemia segundo grupo estudado. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Variáveis</i>	<i>Diário</i>		<i>Semanal</i>		<i>Controle</i>		<i>p valor#</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>DS</i>	<i>DC</i>	<i>SC</i>
<i>Morbidade na idade ≥6 meses</i>									
Pneumonia	150	12,0	147	12,9	171	20,5	0,749	0,036	0,076
Internação	149	6,7	147	2,7	170	7,1	0,109	0,912	0,121
<i>Padrão Alimentar aos 12 meses</i>									
Aleitamento atual	147	59,2	142	59,2	169	68,6	0,997	0,177	0,091
Consumo outro leite	150	75,3	146	77,4	170	78,2	0,495	0,313	0,791
Tipo de leite usado	110		112		131				
Fórmula		1,8		3,6		2,3	0,612	0,843	0,684
Leite de vaca		98,2		96,4		97,7			
Usou leite na refeição	136	27,9	145	22,8	168	32,1	0,451	0,054	0,016
Consumo de Alimentos									
Feijão	147	81,0	143	77,6	167	78,4	0,313	0,595	0,872
Folhas	147	6,9	144	13,2	165	16,4	0,366	0,160	0,544
Fígado	145	10,3	144	7,6	166	7,2	0,286	0,374	0,874
Carne	146	58,9	144	52,8	166	62,0	0,531	0,687	0,205
Alimentação – escore *	145		144		166				
Pobre em ferro		36,6		30,6		36,7	0,063	0,193	0,261
Regular em ferro		21,4		34,0		28,3			
Rica em ferro		42,1		35,4		34,9			
<i>Estado Nutricional aos 12 meses</i>									
Baixo peso	125	3,2	130	6,2	172	4,7	0,452	0,632	0,537
Sobrepeso	125	4,8	130	8,5	172	2,9	0,152	0,308	0,049
Déficit crescimento	120	5,6	114	2,3	172	2,9	0,274	0,313	0,714
<i>Percepção Materna sobre anemia</i>									
Conceito	150		147		172				
Correta		22,7		21,8		21,5	0,296	0,343	0,986
Próxima		40,6		34,7		55,5			
Incorreta		36,7		43,5		43,0			
Sintomas	150		147		172				
Correta		11,5		8,5		24,4	0,415	0,035	0,005
Próxima		52,7		69,4		50,6			
Incorreta		35,8		34,9		25,0			
Causas	150		147		172				
Correta		29,3		21,1		17,4	0,243	0,025	0,329
No campo		48,0		58,5		66,3			
Incorreta		22,7		20,4		16,3			
Prevenção	150		147		172				
Correta		40,3		46,5		55,8	0,658	0,125	0,044
Próxima		48,4		44,5		29,7			
Incorreta		11,3		9,0		14,5			
Alimentos para prevenção	150		147		172				
Correta		45,3		45,2		37,4	0,733	0,373	0,214
Próxima		43,2		41,1		49,7			
Incorreta		11,5		13,7		12,9			
Escore Percepção Materna**	150		147		172				
Correta		10,0		5,4		20,3	0,177	0,085	0,000
Próxima		60,0		68,7		58,1			
Incorreta		29,3		25,9		21,5			

# Comparação por par de alternativas: diário (D), semanal (S), controle (C);

\* escore: combinação de consumo fontes Fe heme e não heme e uso de leite na refeição; \*\* escore: soma das respostas de causas, sintomas e prevenção.

### **C. Operacionalização da intervenção**

Observou-se que a grande maioria das mães de crianças dos dois grupos intervenção recebeu o material educativo e considerou que esta ajudou a compreender o que é anemia, a melhorar a alimentação da criança e a usar o sulfato ferroso. (Tabela 4).

Evidenciou-se, ainda, que, em geral, as mães deixaram o calendário em local visível, que facilitam a marcação cotidiana das doses ministradas, como portas, paredes, geladeira; uma parcela ínfima das mães não guardou o calendário. A maioria das mães recebeu a orientação para marcar o calendário e cerca de 2/3 das mães referiram ter marcado nele as doses ministradas, sem diferença estatística entre os grupos. O principal motivo citado pelas mães para não marcação no calendário de todas as doses ministradas foi o esquecimento.

Na quase totalidade dos casos (97%), o fornecimento de frascos de SFARM foi adequado conforme quantidade e logística previstas no protocolo do estudo.

Quanto à prescrição do SFFARM feita verbalmente pelos profissionais de saúde e escrita em material educativo entregue à mãe, aproximadamente 66% do grupo estudado reproduziram de forma correta a prescrição completa prevista no protocolo (periodicidade, dosagem e duração da administração), sem diferença entre GD e GS (Tabela 4). Proporções maiores de relato correto foram observadas quando examinado em separado cada um dos componentes da prescrição, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos. Pode-se concluir que a operacionalização da intervenção foi adequada, atendendo aos requisitos principais do protocolo e esta não apresentou variação entre os grupos diário e semanal.

**Tabela 4.** Acesso e uso de material educativo e reprodução verbal da administração do SFFARM segundo grupo de intervenção. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<b>Variável</b>	<b>Diário</b>		<b>Semanal</b>		<b>p valor</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Material educativo					
Cartilha					
Recebeu	150	92,7	147	80,3	0,149
Leu	139	96,4	118	90,7	0,131
Considerou útil	123	95,0	100	92,0	0,524
<i>Calendário</i>					
Recebeu	150	97,3	147	94,6	0,577
Considerou útil	131	83,2	131	84,0	0,925
Trouxe na avaliação	146	58,2	139	59,0	0,943
Local onde guardou*	146		139		0,067
Exposição visível		72,6		70,5	
Exposição não visível		21,9		28,8	
Não guardou		5,5		0,7	
Foi orientada a marcar as doses	146	92,5	138	94,2	0,765
Marcou todas as doses	145	62,8	135	74,8	0,213
Motivo não marcou	54		34		0,396
Mãe esqueceu		61,1		55,9	
Não entendeu orientação		9,3		23,5	
Extravio		11,1		5,9	
Outros/ não sabe		18,5		14,7	
<i>Prescrição SFFARM**</i>					
Periodicidade	149	79,2	147	89,8	0,319
Dose	148	85,1	147	81,0	0,257
Duração	150	88,0	146	86,3	0,263
Toda prescrição adequada	148	64,9	146	67,8	0,778

\* local de visível de exposição refere-se ao calendário pendurado em paredes, portas, geladeiras; não visível refere-se a gavetas, pastas.

\*\* adequada reprodução verbal, pela mãe, da prescrição do SFARM.

## **D. Exposição ao sulfato ferroso entre os grupos**

### No Grupo Controle

Conforme já mencionado anteriormente, dentre as 172 crianças do GC, praticamente metade (n=90) não foi exposta a suplemento com ferro durante todo o primeiro ano de vida. Nas 82 crianças expostas, destaca-se que 42 estavam fazendo uso do suplemento no momento da avaliação, a média da idade de início foi de 7,98 meses e o tempo médio de uso foi de apenas 2,67 meses, bastante inferior ao observado para o GD e GS, descrito a seguir.

### No Grupo Intervenção

Ao se analisar o uso do SFFARM ao longo do período de intervenção, observou-se que a idade média de início foi de 5,7 meses, que o tempo médio de uso foi de 5,16 meses e que aproximadamente 70% das crianças fizeram uso do SFFARM por 6 meses, sem diferença entre os grupos de intervenção.

Examinando-se a adesão ao protocolo de suplementação por meio da razão entre a quantidade de Ferro efetivamente ingerida e a prescrita para cada grupo de intervenção, observou-se que cerca de 2/3 do GD e 3/4 do GS apresentaram boa adesão ( $\geq 70\%$ ), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 5).

**Tabela 5.** Características relacionadas à adesão à suplementação com sulfato ferroso Far-Manguinhos (SFFARM) segundo grupo de intervenção. Rio de Janeiro, 2004/2005.

Variáveis	Diário		Semanal		p valor	
	n	%	n	%		
<b>Categorias de adesão<sup>#</sup></b>						
Baixa (< 30%)	147	4,8		8,3	0,090	
Média (30-70%)		29,9	145	15,9		
Boa* (≥ 70%)		65,3		75,9		
	116		84			
<b>Motivo do uso irregular do SFFARM</b>						
Mãe esqueceu		54,3		51,2	0,520	
Abandonou Uso		10,3		11,9		
Criança cuspi		7,8		11,9		
Problema com suplemento		2,6		4,8		
Criança com outro problema saúde		13,8		4,8		
Outro motivo		11,2		15,5		
	149	11,3	145	13,0		
<b>Presença eventos adversos</b>						
<b>Tipo evento adverso</b>						
Dente escuro	17		19	0,0	0,423	
Enjôo/ vômitos		5,9		21,1		
Diarréia		17,6		52,6		
Constipação/ fezes escuras/cólica		29,4		26,3		
		47,1				
<b>Impressão sobre SFFARM</b>						
SF melhorou saúde	143	76,2	131	73,3	0,274	
	109		95			
<b>Em que melhorou</b>						
Desenvolvimento		10,1		8,4	0,796	
Palidez da pele		6,4		7,4		
Apetite		35,8		32,6		
Saúde e nutrição		35,8		40,0		
Outros		11,4		11,6		
	143	59,4	120	66,7		
<b>Dificuldade de administração</b>						
	85		75		0,190	
<b>Natureza da dificuldade</b>						
Não engole/engasga		37,6		30,7		
Náuseas/vômitos		1,2		13,3		
Criança não toma remédio		48,3		46,7		
Outras		12,9		9,3		
<b>Aspectos sensoriais do SFFARM</b>						
Cor mantida	150	86,7	147	86,4	0,499	
Consistência adequada	149	72,5	143	59,4	0,083	
Cheiro adequado	145	50,3	144	48,6	0,807	

<sup>#</sup> Baseado na razão entre a quantidade de mg de SFFARM efetivamente consumido e à quantidade prescrita.;

\* p=0,048 para boa adesão.

Em ambos os grupos, o esquecimento foi o principal motivo relatado para a não administração completa das doses prescritas (cerca de 50%). Proporções menores e também semelhantes entre os grupos foram registradas para abandono definitivo do protocolo pela mãe (11%) e de rejeição da criança ao produto. Em uma pequena proporção dos casos, a mãe deixou de dar o suplemento porque a criança apresentou alguma doença, como infecção respiratória ou diarreia, não relacionada diretamente à suplementação, mas considerada um motivo para interrupção por recomendação médica ou por decisão da própria mãe.

Os eventos adversos foram relatados em 11,3% crianças do GD e 13,0% das crianças do GS, percentuais pouco expressivos e sem diferença estatística entre os grupos. Dentre os eventos listados pela mãe (n=17 e 19, no GD e GS, respectivamente), a diarreia foi o principal evento no GS e, no GD, outros eventos gastrointestinais, como constipação e cólicas, foram os mais frequentes e não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Aproximadamente 2/3 das mães consideraram que o sulfato ferroso melhorou a saúde das crianças, principalmente no que se refere ao apetite, à saúde e nutrição (“evitou doenças, deixou as crianças mais fortes”, segundo relato das mães), aspectos sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quando perguntado sobre a dificuldade específica no ato da administração do SFFARM, cerca de 60% das mães referiram existir tal dificuldade, motivada principalmente por dificuldades de deglutição e não aceitação pela criança de “remédios em geral”.

Para os aspectos sensoriais, observou-se, de modo geral, que o novo produto foi bem aceito, ficando a cor estável e consistência adequada na maioria das respostas e, ainda, metade das mães considerou o cheiro do produto adequado.

#### Comparação da quantidade de mg ferro consumido entre 6-12 meses de idade

Observou-se que a média de consumo de ferro foi de 1846,9 mg (DP=623,3) no GD, 722,4mg (DP=241,4) no GS e 570,6mg (DP=982,6) no GC (Tabela 6). A maior quantidade de ferro consumida no GD apresentou significância estatística em relação ao GS e GC ( $p=0,00$  para ambos), não havendo significância estatística entre as diferenças de médias de GS e GC ( $p=0,303$ ).

Analisando-se por faixas de consumo selecionadas, observou-se que cerca de 2/3 das crianças do GD estavam na faixa de consumo mais elevado (>1750mg de ferro) e menos de 5% na faixa entre 1 e 750 mg de ferro. Em contraposição, no GS, cerca de 1/3 das crianças situava-se na faixa de menor consumo, 2/3 delas situava-se na faixa intermediária de consumo (750-1750mg) e nenhuma criança encontrava-se na faixa de consumo mais elevado.

O GC apresentou distribuição mais heterogênea: mais da metade ( $n=94$ ) não havia sido exposta a sais de ferro, constituindo o grupo controle não exposto (GCNE) e o restante consumiu alguma quantidade de sulfato ferroso. Contudo, a exposição pode ser considerada baixa, já que apenas 10,5% tiveram consumo de ferro na faixa superior.

**Tabela 6.** Distribuição (%) por faixa selecionada e média de consumo de ferro (mg) pelas crianças no período de 6-12 meses de idade, segundo grupo de estudo. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Consumo de Ferro (mg)</i>	<i>Diário</i>	<i>Semanal</i>	<i>Controle</i>	<i>p valor#</i>		
	(n=147) %	(n=145) %	(n=172) %	DS	DC	SC
<i>Faixa de consumo</i>						
Zero	0,0	1,4	54,7	0,001	0,000	0,000
1-750	4,8	31,7	19,8			
750-1750	29,9	66,9	17,7			
>=1750	65,3	0,0	9,9			
<i>Média (dp)</i>	1846,9 (623,3)	722,4 (241,4)	570,6 (986,6)	0,00	0,00	0,303

# Comparação por par de alternativas: diário (D), semanal (S), controle (C);

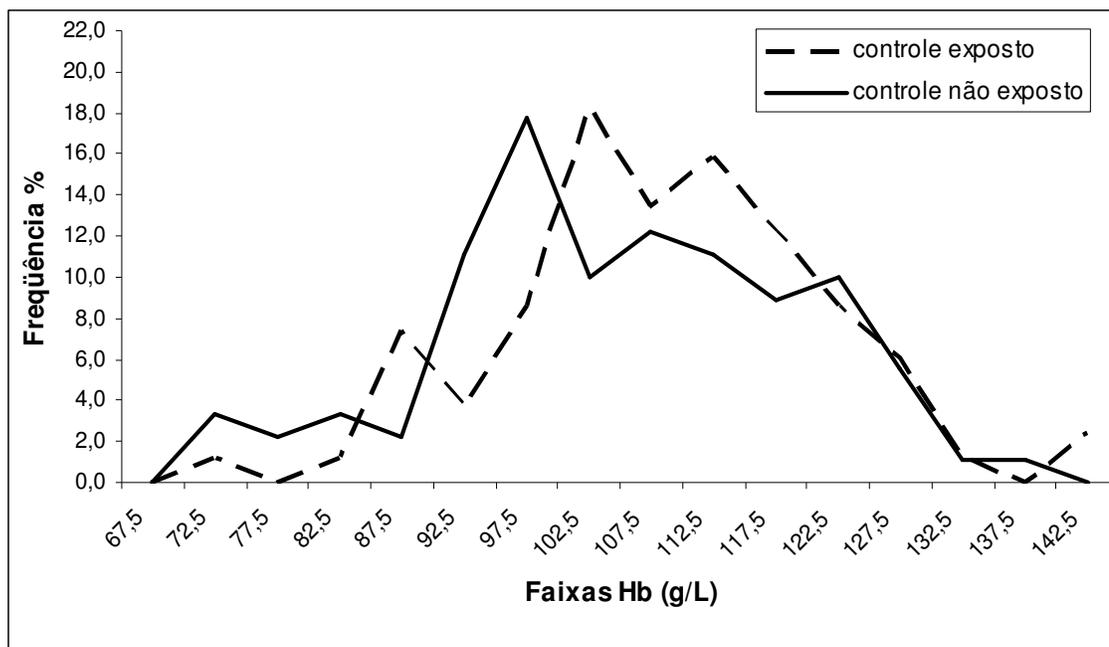
## E. Desfecho principal

### I) Avaliação da efetividade da suplementação por intenção de tratamento

Como análise exploratória inicial, comparou-se a distribuição da concentração de Hb nos diferentes grupos. A primeira comparação realizada foi na concentração de Hb entre o grupo controle exposto (GCE) e não exposto (GCNE) ao sais de ferro (Figura 6).

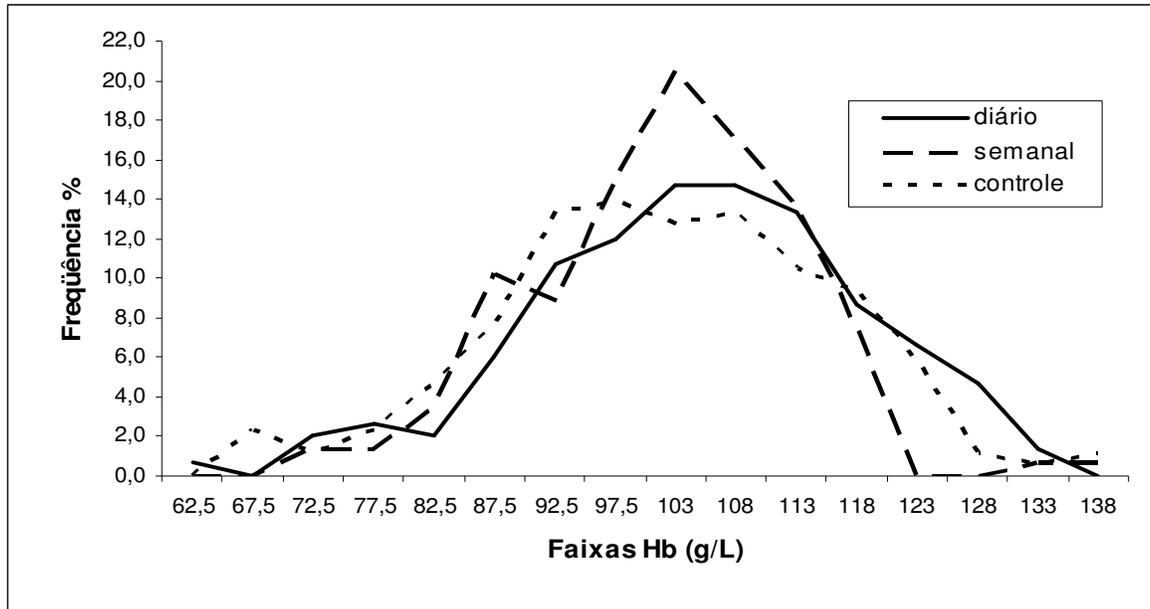
Pode-se observar que a curva de distribuição da Hb do GCNE apresenta-se desviada para esquerda, indicando que há, nesse grupo, um maior contingente de crianças com níveis de Hb inferiores aos do GCE.

**Figura 6.** Distribuição da concentração de Hb sérica nos grupos controle exposto e não exposto ao sulfato ferroso da rotina convencional. Rio de Janeiro, 2004,2005.

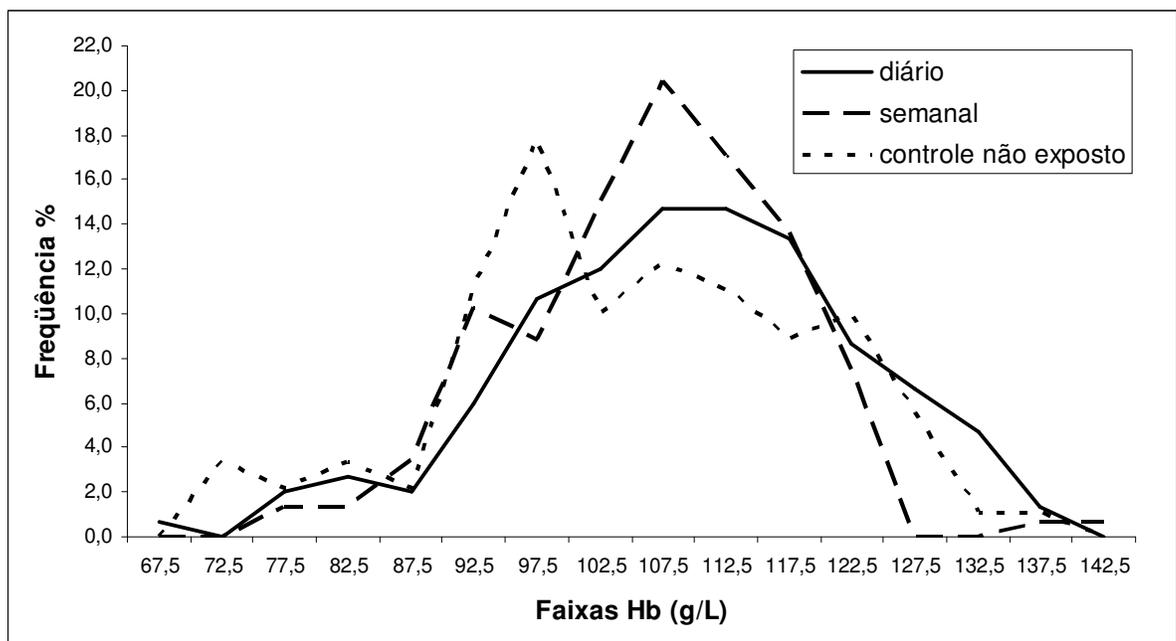


**Figura 7.** Distribuição dos valores de Hb sérica segundo grupo estudado.

**7a.** Grupo Controle: todas as crianças estudadas



**7b.** Grupo Controle: subgrupo não exposto a sais de ferro



A distribuição dos valores de Hb nos grupos GD, GS, GC e GCNE é apresentada na Figura 7 (a, b). Observa-se que o GD apresenta valores mais à direita da distribuição que o GC e GCNE, diferença esta mais evidente com relação a este último. Já no GS, ainda que a curva também se apresente deslocada para a direita em relação ao GC e ao GCNE, a dispersão dos valores de Hb é inferior à do GD.

Após a observação da distribuição das médias de Hb dos grupos, procedeu-se à avaliação da média e das prevalências de anemia e de anemia grave (Tabela 7).

Em relação à média de Hb, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A prevalência de anemia se mostrou elevada em todos os grupos: 50,7%, 60,5%, 58,1% e 62,2% no GD, GS, GC e GCNE, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

Em relação à anemia grave, pode-se considerar que a prevalência também foi elevada nas crianças estudadas, variando de 16,0% no GD até 27,8% no GCNE. Apesar da magnitude do agravo, não se observou diferença estatística significativa entre os grupos.

**Tabela 7.** Avaliação da média e desvio padrão (dp) de hemoglobina (g/L), prevalência de anemia (Hb <110,0g/L) e de anemia grave (Hb <90,0g/L) segundo grupos estudados. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Variável</i>	<i>Diário</i> (n=150)	<i>Semanal</i> (n=147)	<i>Controle</i>		<i>p valor#</i>				
			Total (n=178)	Não Exposto (n=94)	DS	DC	DCNE	SC	SCNE
Média (dp)	108,7 (13)	106,2 (11)	106,3 (14)	104,7 (14)	0,140	0,314	0,145	0,943	0,599
% anemia	50,7	60,5	58,1	62,2	0,127	0,386	0,260	0,779	0,991
% anemia grave	16,0	18,4	20,9	27,8	0,581	0,379	0,072	0,634	0,129

# O p valor refere-se à comparação dos seguintes grupos: DS=diário e semanal; DC=diário e controle total; DCNE=diário e controle não exposto; SC=semanal e controle; SCNE= semanal e controle não exposto

### *Avaliação da Hb ajustada para variáveis de confusão*

Uma vez comparados os desfechos de interesse entre os grupos por meio de análises bivariadas, procedeu-se à comparação entre os mesmos grupos por meio de análises múltiplas com ajuste para potenciais variáveis de confusão.

As variáveis cuja associação com pelo menos um dos desfechos de interesse (média de Hb, anemia ou anemia grave) apresentou teste de significância estatística  $<0,20$  e que, portanto foram inicialmente incluídas nos modelos foram: presença do pai ou companheiro da mãe residindo no domicílio, renda familiar per capita, idade de mãe, escolaridade e trabalho fora da mãe, escore de bens, presença de luz e água no domicílio, frequência à creche, uso de fórmula láctea, uso de leite de vaca como o primeiro leite após o materno, prematuridade e baixo peso ao nascer.

As variáveis que poderiam ter sido influenciadas pela intervenção, particularmente pelas ações educativas ou pela suplementação direta, como aleitamento materno atual e outros hábitos alimentares das últimas 24 horas, o estado nutricional aos doze meses e percepção materna sobre anemia, não foram incluídas no modelo.

A Tabela 8 apresenta as análises de regressão linear múltipla para a média de Hb, diferença de médias bruta e com ajuste. Cabe destacar que os modelos foram construídos separadamente para o grupo diário e semanal e consideram os pares de alternativas, ou seja, grupo diário tendo como referências o GC e posteriormente, o GCNE; as mesmas modelagens foram realizadas nas análises do grupo semanal. Essa estrutura foi mantida nas análises lineares e logísticas.

**Tabela 8.** Média de Hemoglobina (Hb) e diferenças de médias (bruta e ajustada para variáveis de confusão) segundo grupo de estudo. Análise por intenção de tratamento. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Grupo</i>	<i>Indicador</i>	<i>Média Hb (g/L)</i>	<i>(dp)</i>	<i>Dif médias</i>	<i>Dif médias ajustada*</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
I) Controle total	Diário (a)	106,3	(13,7)				
	Semanal (b)	108,7	(13,4)	2,394	3,92	-1,27 – 9,11	0,125
		106,2	(10,7)	-0,162	0,44	-0,46 – 5,49	0,852
II) Controle não exposto SF	Diário (c)	104,7	(14,3)				
	Semanal (d)	108,7	(13,4)	5,917	5,92	3,18 – 11,52	0,032
		106,2	(10,7)	2,354	2,35	3,46 – 8,16	0,392

\* Diferenças de médias ajustadas para as seguintes variáveis, que permaneceram em cada modelo:

(a) Renda, bens, escolaridade da mãe, creche

(b) Renda, bens

(c) Renda, bens, escolaridade e trabalho da mãe, luz no domicílio, creche, uso de leite de vaca, baixo peso ao nascer

(d) Renda, bens, luz, uso de leite de vaca.

Observou-se que mesmo após ajuste para variáveis de confusão, a diferença de médias entre o GD e o GC não apresentou diferença estatisticamente significativa (3,92g/L; p=0,125). Do mesmo modo, não se observou diferença significativa entre o GS e GC, com diferença de médias ajustada para variáveis de confusão de 0,44 (p=0,852).

Quando adotado o GCNE como referência, observou-se um efeito protetor do esquema diário, cuja diferença de médias ajustadas foi de 5,92g/L, variação com significância estatística (p=0,032). A suplementação semanal não apresentou diferença de médias estatisticamente significativas em comparação ao GCNE, mesmo após o ajuste para as variáveis de confusão.

A Tabela 9 apresenta as análises de regressão logística tendo como desfecho a presença de anemia e anemia grave, considerando-se como referências, o GC e GCNE. Tomando-se como referência o GC, observou-se que o grupo diário teve razão de chance de anemia igual a 0,74, diminuindo para 0,57 após ajuste para variáveis de confusão. Como o intervalo de confiança de 95% (IC) inclui a unidade (modelo a) pode-se concluir pela ausência de efeito na proteção contra anemia. Do modo mais evidente, o grupo semanal não mostrou efeito significativo na chance de anemia, com razão de chance praticamente igual à unidade.

Ao se considerar o GCNE como referência, a suplementação diária proporcionou proteção contra anemia, com razão de chance ajustada de 0,50 (IC=0,048) (modelo c). Contudo, o grupo semanal, mesmo após ajuste, não apresentou associação protetora para anemia, com intervalo de confiança incluindo a unidade (OR=0,92; IC=0,43 - 1,98) (modelo d).

Considerando como desfecho a anemia grave, observou-se que o efeito é diferente quando se adota a referência do GC e GCNE, embora ambos os esquemas de suplementação mostrem comportamento similar. Tomando como referência o GC em sua totalidade, observou-se razão de chance em torno de 0,5 para GD e GS, embora o intervalo de confiança incluísse a unidade em ambos os grupos (modelos e, f).

A associação tornou-se mais evidente ao se adotar o GCNE como referência: tanto o esquema diário, quanto o semanal apresentaram efeitos protetores, reduzindo a chance de anemia grave em cerca de 70% (OR=0,33 e 0,35, em GD e GS, respectivamente), com intervalo de confiança menor que a unidade (modelos g, h).

**Tabela 9.** Prevalência de anemia e razão de chances (*odds ratio* bruto e ajustado) segundo grupo estudado. Análise por intenção de tratamento. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<b>Indicador</b>	<b>% anemia</b>	<b>Odds Ratio Bruto</b>	<b>Odds ratio ajustado*</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>	<b>de p</b>
<b>Anemia (Hb&lt;110g/L)</b>					
Controle total	58,1	1,000	1,00		
Diário (a)	50,7	0,74	0,57	0,27-1,18	0,118
Controle total	58,1	1,000	1,00		
Semanal (b)	60,5	1,13	1,10	0,49 -2.48	0.794
<b>Anemia (Hb&lt;110g/L)</b>					
Controle não exposto a SF	62,2	1,000	1,000		
Diário (c)	50,7	0,67	0,50	0,22 - 0,89	0,048
Controle não exposto a SF	62,2	1,000			
Semanal (d)	60,5	0,99	0,92	0,43 - 1,98	0,819
<b>Anemia grave (Hb&lt;95g/L)</b>					
Controle total	20,9	1,000	1,000		
Diário (e)	16,0	0,74	0,53	0.24 -1,19	0.113
Controle total	20,9	1,000	1,00		
Semanal (f)	18,4	0,85	0,56	0.23 – 1,33	0,167
<b>Anemia grave (Hb&lt;95g/L)</b>					
Controle não exposto a SF	27,8	1,000	1,000		
Diário (g)	16,0	0,50	0,33	0,140 – 0,784	0,017
Controle não exposto a SF	27,8	1,000			
Semanal (h)	18,4	0,65	0,35	0,152 – 0,815	0,019

\* OR ajustado para as seguintes variáveis de confusão, que permaneceram em cada modelo:

- a) Renda, idade da mãe, creche, uso leite de vaca
- b) Renda, bens
- c) Renda, bens, creche, escolaridade da mãe, uso leite de vaca
- d) Renda, presença do marido, uso de leite de vaca
- e) Renda, bens, creche, uso leite de vaca, baixo peso ao nascer
- f) Renda, bens, escolaridade da mãe, creche, água no domicílio
- g) Renda, bens, creche, presença do marido e escolaridade da mãe
- h) Renda, bens, presença do marido, escolaridade e trabalho da mãe, sexo, uso leite de vaca.

## II) Avaliação da Hb segundo adesão ao protocolo

O grupo intervenção foi analisado segundo categorias de adesão ( $\geq$  ou  $<70\%$ ) em comparação apenas ao grupo controle não exposto. Esse critério utilizado para definição de adesão foi estabelecido posteriormente à coleta dos dados, quando das análises destes.

Para isso, examinou-se a distribuição percentual da dose de ferro (em mg) consumida pelas crianças do grupo intervenção em comparação aos valores de Hb em regressão linear e observou-se que os percentuais mais próximos a 110,0g/L previstos pelo modelo situavam-se entre 70 e 80% de adesão.

Dessa forma, optou-se pelo menor valor (70%) por ser este mais parcimonioso e um patamar de adesão exequível de reprodução em condições reais de aplicação nos programas no âmbito da atenção básica de saúde. Além disso, esse ponto de corte foi adotado no estudo de efetividade da suplementação semanal realizado em crianças da cidade de São Paulo (Monteiro et al., 2001), o que de certa forma, possibilita a comparação dos resultados do presente estudo.

Os desfechos analisados foram os mesmos (média de Hb, prevalências de anemia e de anemia grave), analisando os efeitos brutos e ajustados nos modelos de regressão linear e logística, explorando as variáveis de confusão já descritas anteriormente para as análises dos desfechos segundo intenção de tratamento.

Na Tabela 10, pode-se observar que no GD, o grupo com adesão  $\geq 70\%$  apresentou melhor desempenho (diferença de médias ajustada) em relação ao GCNE do que o aquele com adesão  $<70\%$ , havendo tendência de aumento da média de Hb estatisticamente significativa ( $p$  valor de linearidade=0,006) (modelo a).

Já em relação ao grupo semanal (modelo b), não se observa efeito estatístico significativo na média de Hb, mesmo após ajuste das médias, em ambos os estratos de adesão ( $\geq 70\%$  e  $<70\%$ ).

**Tabela 10.** Média de Hemoglobina (Hb) e diferenças de médias (bruta e ajustada para variáveis de confusão) segundo grupo de estudo. Análise por adesão ao protocolo. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Grupo</i>	<i>Média Hb</i>	<i>(dp)</i>	<i>Dif médias</i>	<i>Dif médias ajustada*</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P**</i>
Controle não exposto (a)	104,9	(14,1)				0,006
Diário adesão $<70$	104,8	(13,1)	0,03	2,88	-3,47 – 9,24	
Diário adesão $\geq 70$	111,6	(12,3)	6,73	8,64	3,01-14,28	
Controle não exposto (b)	104,9	(14,1)				0,169
Semanal adesão 70	104,0	(10,7)	- 0,82	1,35	-.4,70 -7,41	
Semanal adesão $\geq 70$	106,9	(10,7)	2,05	3,14	-2,26 – 8,53	

\*\* p valor de linearidade

\* Variáveis que permaneceram no modelo:

(a) Renda, presença do marido, bens, escolaridade da mãe, uso leite de vaca.

(b) Renda, presença do marido, bens, escolaridade da mãe, luz e água no domicílio, uso leite de vaca, creche, sexo.

**Tabela 11.** Prevalência de anemia e razão de chances (*odds ratio* bruto e ajustado) segundo grupo estudado. Análise por adesão ao protocolo. Rio de Janeiro, 2004/2005.

<i>Indicador / Grupo</i>	<i>% anemia</i>	<i>Odds Ratio Bruto</i>	<i>Odds Ratio ajustado*</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P**</i>
<b>Anemia (Hb&lt;110g/L)</b>					
Controle não exposto (a)	62,2	1,00	1,00		0,02
Diário adesão <70	64,7	1,19	0,89	0,45 – 2,02	
Diário adesão >=70	41,7	0,46	0,30	0,45 – 0,86	
Controle não exposto (b)	62,2	1,00	1,00		0,89
Semanal adesão <70	62,9	1,10	0,99	0,29 – 3,45	
Semanal adesão >=70	59,1	0,94	0,96	0,46 – 1,98	
<b>Anemia grave (Hb&lt;95,0g/L)</b>					
Controle não exposto (c)	27,7	1,00	1,00		0,019
Diário adesão <70	21,6	0,72	0,37	0,15 – 0,92	
Diário adesão >=70	11,5	0,34	0,20	0,06 – 0,70	
Controle não exposto (d)	27,7	1,00	1,00		0,018
Semanal adesão <70	20,0	0,66	0,33	0,07 – 1,68	
Semanal adesão >=70	18,2	0,58	0,36	0,16 – 0,79	

\*Variáveis que permaneceram no modelo:

(a, b) Renda, presença do marido, bens, escolaridade da mãe, uso leite de vaca.

(c) Renda, bens, presença do marido, escolaridade e trabalho da mãe, creche e sexo da criança

(d) Renda, bens, presença do marido, escolaridade da mãe, creche, uso de leite de vaca.

\*\* p valor de linearidade

Considerando o nível de adesão, a análise da razão de chance de anemia para os grupos diário e semanal tendo como referência o GCNE, somente apresenta proteção e efeito dose-resposta para o  $GDA \geq 70$  (p valor de linearidade=0,02). Pode-se observar que o GDA de boa adesão apresentou diminuição da chance de anemia em 70% (OR=0,30, IC=0,45-0,86) quando comparado ao GCNE. Tal efeito protetor não se mantém no grupo diário quando a adesão é menor que 70%: nesse grupo a chance de anemia é semelhante ao do GCNE (OR=0,89, intervalo incorporando a unidade). Para o grupo semanal, tanto de adesão maior ou igual a 70 %, quanto de adesão menor que 70%, não foram evidenciados efeitos protetores para anemia, com razão de chance próxima à unidade.

Considerando como desfecho a anemia grave, de modo geral, observou-se que ambos os grupos (GD e GS) apresentam efeito protetor, sendo o efeito dose resposta melhor evidenciado no grupo diário. Neste grupo, a razão de chance foi de 0,37 e 0,20 para adesão  $<70$  e  $\geq 70\%$ , respectivamente, com intervalos de confiança inferiores à unidade, evidenciando clara associação protetora. Já para o GS, a associação é mais evidente para o estrato de adesão  $\geq 70$ , cuja razão chance é de 0,36 (IC=0,160 – 0,792). Para o GS de adesão inferior a 70%, embora o razão de chance seja de 0,33, a medida de associação tem grande variabilidade, com intervalo de confiança que incorpora a unidade (IC=0,065–1,68), comprometendo a associação estudada.

### III) Número Necessário para Tratar (NNT)

Para o cálculo dessa medida de associação entre exposição e desfecho foi utilizado apenas os valores de  $Hb < 110,0g/L$  (anemia). O NNT foi construído considerando toda a coorte, sendo a intervenção comparada ao GC e GCNE e na análise por adesão, a comparação considerou apenas os grupos com adesão  $\geq 70$  e o GCNE.

Em comparação ao GC, seria necessário tratar 13 indivíduos no GD para beneficiar uma criança, enquanto que no GS, 41 crianças precisariam ser tratadas para que uma tivesse o benefício. Em relação ao GCNE, seria necessário tratar 9 crianças no GD e 58 crianças no GS para beneficiar uma criança.

Considerando os grupos segundo adesão, seria necessário tratar 5 crianças com suplementação diária e 32 com semanal para o benefício de uma criança.

## **6. DISCUSSÃO**

Este capítulo está organizado em quatro itens: comentários sobre os achados do estudo, exame das validades interna e externa do estudo, reflexões sobre a contribuição desse estudo para ações de saúde pública e considerações finais.

### **1. Comentários sobre os achados do estudo**

Os resultados do presente estudo mostraram que a intervenção avaliada foi operacionalizada com sucesso: a grande maioria do grupo intervenção foi amplamente exposta a ela, alcançando-se percentuais satisfatórios de adesão ao protocolo de suplementação. Observou-se que a presença de eventos adversos foi pouco expressiva e não apresentou variação entre os grupos.

Entre os principais achados da análise dos desfechos para toda a coorte (por intenção de tratamento) destaca-se que a média de HB não apresentou variação entre os dois esquemas (diário e semanal) quando comparado à rotina convencional preventiva desenvolvida na cidade do Rio de Janeiro, porém, esta apresentou incremento quando da comparação com o grupo de crianças que não utilizaram sulfato ferroso.

Adotando-se como referência às crianças do grupo controle não exposta a sais de ferro, somente o grupo diário foi efetivo em reduzir a chance de anemia, não se evidenciando efeito protetor do esquema semanal. Ambos os grupos foram efetivos na redução da chance de anemia grave.

Na análise por adesão ao protocolo, os resultados no geral corroboraram aqueles evidenciados para toda a coorte. Nestas análises, apenas no grupo diário evidenciou-se efeito positivo significativo na média de hemoglobina sérica, assim como na redução da chance de anemia em comparação ao GCNE.

Observou-se um efeito dose-resposta neste grupo, evidenciado pelo melhor desempenho do estrato com adesão  $\geq 70\%$ . O grupo semanal, mesmo de boa adesão, não apresentou efeito protetor quando comparado ao controle não exposto. Do mesmo modo que na análise por intenção de tratamento, ambos os esquemas foram efetivos na redução da chance de anemia grave.

Portanto, a hipótese de equivalência da suplementação diária e semanal investigada no presente estudo não se confirmou, observando-se evidente superioridade da suplementação diária na prevenção de anemia em crianças menores de um ano de idade.

Tais achados estão em consonância com os resultados recentemente publicados de quatro ensaios clínicos que adotaram o protocolo IRIS (Gross, 2005; Hop e Berger, 2005; Untoro et al, 2005; Smuts et al., 2005; Romana et al., 2005). Ainda que tais ensaios contemplassem em seu desenho a suplementação supervisionada e uso adicional de outros micronutrientes, seus resultados podem ser úteis na comparação com os aqui evidenciados, uma vez que eles adotaram o mesmo grupo de interesse (6-12 meses), a mesma dosagem de ferro para os esquemas diário e semanal e a mesma duração da suplementação que o presente estudo. Esses ensaios apontaram maior eficácia do grupo diário com ferro e multimicronutrientes e eficácia menor, porém também significativa, da suplementação diária apenas com ferro e ausência de eficácia do esquema semanal de ferro e multimicronutrientes.

Ainda considerando os estudos que avaliaram crianças menores de um ano, corroborando nossos achados, Ninh e colaboradores (2002) concluíram que, após seis meses de suplementação, a concentração final e o ganho de Hb foram menores na dose semanal em relação à diária enquanto que Thu e colaboradores (1999) encontraram aumento similar nos níveis de Hb e redução significativa da prevalência de anemia nos grupos diário e semanal.

Outros estudos que avaliaram apenas o efeito da suplementação diária em relação a controle, sem comparar com o esquema semanal, mas focalizaram na faixa etária de interesse do presente estudo (6-12 meses), podem contribuir para reflexões. Geltman e colaboradores (2005) avaliaram a efetividade da administração diária com ferro (2mg/kg/dia por 3 meses) em crianças em comparação a grupo controle suplementado com polivitamínico sem ferro e os achados são desanimadores: na análise por intenção de tratamento, a intervenção não reduziu a prevalência de deficiência de ferro ou de anemia, enquanto que, na análise por adesão, não houve diferença nos indicadores hematológicos entre os grupos de maior e menor adesão. Sankaranarayanan e colaboradores (2004), na Indonésia, estudaram a eficácia da suplementação diária (um grupo com ferro, outro grupo com polivitamina + ferro e grupo controle com placebo) em crianças com e sem presença de indicadores de inflamação e concluíram que ambas as intervenções que utilizaram sais de ferro foram eficazes.

Em crianças maiores de dois anos e em escolares, as evidências também são controversas. Alguns autores observaram eficácia do esquema semanal quando comparado ao diário ou ao controle (Berger et al., 1997; Lui et al., 1995; Schultink et al., 1995; Sungthong et al., 2001) enquanto outros encontraram menor eficácia do esquema semanal em relação ao diário (Desai et al., 2004; Husaini, apud Beaton, 1999).

Nossos achados são discordantes dos ensaios de efetividade do esquema semanal em outros grupos etários (crianças entre 2 e 5 anos) realizados na Indonésia (Palupi et al., 1997) e na Índia (Awasthi et al., 2005), que mostraram resultados favoráveis da suplementação semanal em comparação, respectivamente, a grupo controle e diário. Young (2004), estudando crianças de 15-60 meses, observou incremento da média de Hb similar nos grupos diário e semanal.

No Brasil, Monteiro e colaboradores (2001), em estudo com crianças de 6 a 59 meses de idade na cidade de São Paulo, evidenciaram efetividade da suplementação semanal em comparação a grupo controle com intervenção convencional, embora não tenha sido estudado esse efeito quando da comparação com a administração diária. Outros dois estudos no Brasil (Ferreira et al., 2003; Brunken et al., 2004) observaram que a suplementação semanal foi efetiva em aumentar os níveis de hemoglobina em crianças menores de cinco anos, resultados que têm a limitação da ausência de comparação com outros esquemas de administração.

Pelo exposto, cabe considerar que a comparação entre os estudos deve ser cautelosa uma vez que diversos aspectos interferem de forma marcante nos resultados. Além do desenho do estudo (eficácia ou efetividade) e da faixa etária (menor ou maior risco para anemia) já salientados, outros aspectos a considerar seriam: a ausência de grupo controle, o propósito da intervenção (preventiva ou curativa), a periodicidade da suplementação (diária ou intermitente), a dosagem de ferro, a duração da intervenção e o tipo de suplemento usado (apenas ferro ou multimicronutrientes).

Espera-se que independentemente da intervenção, com o aumento da idade das crianças pré-púberes haja uma melhoria dos indicadores da deficiência de ferro (Nestel & Alnwick, 1996, Yip, 1998 e 2002; UNICEF, 1999; Trowbridge, 2002; Mora, 2002).

Portanto, a idade da criança é variável de confusão e deve ser examinada com atenção na interpretação dos resultados dos diferentes estudos. Em estudo observacional com crianças menores de cinco anos na cidade de São Paulo, Monteiro e colaboradores (2000) evidenciaram aumento considerável da chance de anemia ao longo do primeiro ano de vida, estabilização no segundo ano e declínio gradual a partir do terceiro ano.

Em outro estudo sobre efetividade da suplementação semanal com sulfato ferroso em crianças de 6-59 meses de idade, Monteiro e colaboradores (2001) observaram que a idade de início do acompanhamento e a adesão à suplementação influenciaram o impacto da intervenção.

A dosagem e duração da suplementação estão intimamente relacionadas à opção pela abordagem preventiva ou curativa do estudo. Alguns estudos (Desai et al., 2004; Schultink et al., 1995) selecionaram para a suplementação apenas crianças com diagnóstico de anemia na linha de base, em uma abordagem mais curativa que propriamente preventiva.

Como a absorção do ferro é potencializada nos estados de deficiência do ferro e na anemia, especialmente na forma grave (Hillman, 1991), a suplementação apenas de crianças anêmicas causaria efeito maior do que o esperado para o universo alvo de um programa preventivo, que inclui crianças anêmicas e não anêmicas.

No presente estudo, considerando que a operacionalização da intervenção se deu de forma adequada em ambos os grupos (GD e GS) e, ainda, que a adesão, já elevada no grupo diário, foi um pouco maior no GS, cabe refletir quais razões justificaria a maior efetividade da suplementação diária na prevenção da anemia em comparação ao esquema semanal.

Os resultados nos levam a pensar que o aporte de ferro para o grupo semanal seria insuficiente para produzir grandes alterações nos níveis de Hb. A quantidade de ferro consumida pelas crianças parece ser a explicação de maior plausibilidade biológica para justificar as diferenças de efeito entre os esquemas de suplementação diário e semanal que foram avaliados no presente estudo. A dose de 25mg/Ferro/semana, consumida por seis meses, parece insuficiente para produzir o efeito de prevenção da anemia, enquanto que o aporte de 12,5mg/Ferro/dia, que atende às clássicas recomendações internacionais (Stoltzfus & Dreyfuss, 1998; Yip, et al, 1998) se mostrou mais adequado para o efeito esperado pela intervenção.

Cabe lembrar que a dose para o esquema semanal (25mg/semana) foi recomendada por recente consenso de especialistas e calculada considerando o dobro da recomendação de ingestão diária de ferro para crianças (Gross et al., 2002). Aportes maiores de ferro, em uma única dose semanal, poderiam acarretar eventos adversos e comprometer a adesão.

Uma vez comparados nossos resultados com aqueles de outros estudos, cabe uma reflexão mais detalhada sobre a consistência das evidências aqui encontradas, pautada na análise da validade interna, e sobre a possibilidade de generalização destas para outros contextos programáticos.

## **2. Validade interna e externa do estudo**

A validade interna do estudo é a extensão na qual a diferença entre os grupos intervenção e controle pode ser atribuída, de forma confiável, à intervenção e não a outras explicações alternativas; a validade externa do estudo é a capacidade de generalização dos resultados (Godwin et al., 2003). Essas duas dimensões da validade são discutidas a seguir.

### ***2.1 Validade interna***

Para examinar a validade interna, cabe inicialmente discutir a validade dos indicadores escolhidos para medir o efeito da intervenção (nos desfechos principal e secundário) e também discutir em que medida a associação encontrada é válida.

#### Validade do Indicador do Desfecho Principal-efetividade da intervenção

Entende-se que a validade de uma medida ou indicador é a “capacidade de um instrumento medir o fenômeno em estudo, isto é, a adequação existente entre as variáveis escolhidas e o conceito teórico a ser medido” (Contandriopoulos et al., 1997).

No presente estudo, a concentração de Hb sérica foi adotada como medida do desfecho principal. Essa medida, comumente utilizada em estudos populacionais, foi aqui adotada pela relevância clínica, objetividade, reprodutibilidade e factibilidade operacional para diagnóstico de anemia, desfecho eleito para o presente estudo. Contudo, esse indicador teria validade limitada se o evento de interesse para estudo fosse a real deficiência de ferro.

Uma breve explicação sobre o processo fisiológico de absorção do ferro (Fe) no organismo faz-se necessária para fundamentar a afirmação acima. Quando a ingestão de Fe não é suficiente para manter as necessidades normais do organismo, há inicialmente a diminuição na saturação da transferrina (proteína responsável pelo transporte plasmático de Fe), nos níveis de ferritina (proteína de armazenamento do Fe) e posteriormente, ocorre depleção da síntese de hemoglobina (Hillman, 1991). Pode-se considerar que se pelo menos a dosagem de ferritina sérica fosse realizada de forma complementar a avaliação da Hb, os resultados expressariam de forma mais consistente o efeito da suplementação nas reservas de ferro. No presente estudo, esta dosagem não foi realizada por restrições orçamentárias e operacionais para a coleta de sangue.

Outro aspecto a considerar no indicador de desfecho é o ponto de corte da Hb para diagnóstico de anemia. Para crianças entre 6 e 59 meses, o valor de 110,0 g/L é o limite de normalidade recomendado internacionalmente, adotado com base no valor de Hb abaixo de dois desvio-padrão da distribuição de uma população normal de mesma idade e sexo, vivendo no nível do mar (UNICEF, 1998; WHO, 2001).

Apesar disso, discute-se na literatura a inadequação de tal classificação, com a proposição de utilização de pontos de corte mais adequados às diversas faixas etárias (Dallman & Siimes, 1979; Braut-Dulbuc et al.; 1983; Osório et al., 2001). Sherriff e colaboradores (1999) sugerem o valor de 100,0 g/L como ponto de corte para o diagnóstico de anemia em crianças entre 12-18 meses, com base no percentil 5 de uma coorte de crianças acompanhadas na Inglaterra.

No presente estudo, esta limitação foi contornada com o exame da média de Hb, que independe do ponto de corte e, de forma complementar, com a análise dos dados

utilizando-se um ponto de corte mais específico (Hb=95,0g/L), que denominamos anemia grave.

Por fim, ainda em relação à análise do desfecho, cabe considerar como limitação do estudo a não realização da medição da concentração de Hb nas crianças no início do estudo (*baseline*), impossibilitando análises comparativas do incremento do desfecho, que pudesse ser atribuído à intervenção. Essas análises permitem maior precisão nas estimativas das diferenças entre os grupos de comparação (Friedman et al., 1998).

A justificativa para essa opção foi que o presente estudo tinha como interesse principal testar o cerne da estratégia de suplementação com ferro proposta para futuros programas de prevenção da anemia em crianças, com três características principais: início precoce (idade de 6 meses), caráter universal e dose padronizada. Este desenho de programa não prevê diagnóstico inicial da situação de anemia e pode acontecer que, quando iniciada a suplementação com dose visando à prevenção, algumas crianças estejam anêmicas já aos seis meses. O interessante é avaliar a efetividade do programa nesse cenário real.

Considerando um programa de suplementação centrado nessas características, caberia responder qual a periodicidade – diária ou semanal – se mostraria mais efetiva. Portanto, esta foi a razão principal pela opção de não realização do “*baseline*”, adotando-se um desenho de estudo o mais próximo possível do delineamento de programas universais de suplementação em saúde pública. Considerações éticas foram também razões para a não realização de um *baseline*, uma vez que a identificação de crianças anêmicas implicaria em tratamento decorrente do diagnóstico e exclusão das crianças da coorte. Do mesmo modo, não seria conduta ética a não suplementação preventiva do grupo controle.

### Indicador do Desfecho Secundário – Adesão ao Protocolo da Suplementação

Para medida da adesão ao protocolo de suplementação no grupo intervenção (desfecho secundário) foi construído um indicador baseado na quantidade de mg de ferro consumida pelas crianças em relação à prevista no protocolo.

O numerador desse indicador foi calculado a partir da informação do volume de SFFARM efetivamente consumido, a partir de duas fontes: o volume observado quando os frascos foram trazidos e diretamente verificados na avaliação (em torno de 40%) e o volume referido pela mãe (cerca de 60% das respostas), esta segunda fonte sujeita a viés de memória do informante. A quantidade média de mg de ferro consumida entre as crianças foi de 1219,9 (DP=723) e 1345,6 (DP=739), respectivamente, para frascos verificados e volumes referidos, diferenças sem diferença estatística ( $p=0,20$ ), o que parece razoável supor que os erros na construção do indicador, se existentes, dificilmente seriam sistemáticos.

Contudo, cabe considerar as limitações na adoção e interpretação de tal indicador. De fato, este possibilitou o conhecimento aproximado do grau de exposição dos sujeitos ao suplemento. Outros possíveis aspectos da adesão a uma intervenção, como o uso irregular ou em doses diferentes ao previsto, interrupção por períodos ou abandono da suplementação e recusa na realização do exame após a intervenção, não foram considerados na composição do indicador de adesão. Tais informações foram em parte estudadas na seção de operacionalização do protocolo e não foram observados comportamentos ou práticas de alteração do protocolo relevantes nesse processo.

### Validade da associação entre exposição e desfecho.

O uso de um levantamento amostral pode introduzir erros, que podem ocorrer apenas devido às particularidades da amostra escolhida ou então devido a fatores externos do plano amostral (Bolfarine & Bussad, 2005). Nesse sentido, é necessário refletir se o efeito observado no presente estudo, se não efetivamente associado à exposição, poderia ser atribuído a três outros motivos: acaso (erro aleatórios), erros sistemáticos (viés) e de confusão.

### Erros Aleatórios

O processo de seleção dos indivíduos do estudo é a principal fonte de erro aleatório (Friedman et al, 1998). Em nosso estudo, onde a seleção do grupo intervenção foi realizada pelos profissionais da rotina, para reduzir tais erros utilizou-se a randomização em conglomerados (UBS), sendo todas as crianças atendidas no período consideradas como população fonte e, nelas, aplicados critérios de elegibilidade simples, padronizados e uniformes para os três grupos.

O cálculo do efetivo poder de estudo, reexaminando os parâmetros encontrados após as análises, contribui para dimensionar a precisão das estimativas observadas (Friedman et al, 1998). Este cálculo foi feito considerando o percentual de exposição nos GC e GCNE, a razão entre casos e controles e o efeito encontrado nos grupos.

Para toda a coorte, considerando no grupo diário, o número de casos e controle (150 e 172 crianças), a relação de casos/controle de 1,14, o *odds ratio* de 0,57 e a prevalência de 58,1% nos controles, evidenciou-se que o poder do estudo foi de 70,4% na comparação com o GC na sua totalidade. Aplicando os parâmetros do GCNE, o poder foi de 74%, percentual ultrapassa 80% nas análises por adesão ao protocolo.

## Viés

A validade das inferências para a população fonte dos indivíduos implica a ausência de erros sistemáticos (Bolfarine e Bussab, 2005). Na análise da presença de viés, definido como o resultado de um erro sistemático no desenho ou na condução do experimento, procurou-se identificar a ocorrência de potencial viés de seleção e de informação. O cegamento, condição que protegeria contra viés, não foi realizado no presente estudo.

Alguns tipos de viés podem ocorrer em estudos de intervenção, dependendo da opção pela análise de toda a coorte ou de subgrupos específicos (Meinert, 1986; Friedman et al., 1998). A análise de toda a coorte (por *intenção de tratamento*), apesar da vantagem de preservar a randomização, pode gerar viés de classificação. Como o critério principal para a análise é a alocação segundo grupo de estudo e não a condição real de exposição pode acontecer que crianças não expostas sejam classificadas erradamente como expostas e vice-versa.

Por outro lado, a análise por *adesão* à suplementação pode implicar viés de seleção, já que a adesão pode estar relacionada ao desfecho ou à própria intervenção, e ainda, o abandono pode estar relacionado à presença de eventos adversos.

No presente estudo, a análise pelos dois métodos mostrou resultados consistentes entre si e complementares para o entendimento da associação observada. A elevada adesão em ambos os grupos intervenção, reduziria o viés de classificação na análise por intenção de tratamento. A natureza universal da intervenção, alocada sem o diagnóstico inicial do desfecho e a reduzida presença de eventos adversos podem ser consideradas situações que reduziriam a ocorrência de viés de seleção na análise por adesão.

Uma vez considerados os potenciais erros sistemáticos quando da análise de toda a coorte, respeitando-se a randomização, ou de grupos segundo a adesão, cabe considerar a existência de outros tipos de viés no desenho do estudo e nos procedimentos da coleta dos dados, assim como as estratégias adotadas para evitá-los.

Outro aspecto do estudo que merece ser comentado foi o processo de seleção das crianças que compuseram o grupo controle. A estratégia de examinar apenas as crianças que atendiam ao chamado da pesquisa por aerograma ou telefone (esta de melhor eficiência possível para o estudo) poderia levar seleção de famílias de melhor condição socioeconômica e mães mais comprometidas com o cuidado infantil. Nesse caso, este potencial viés seria conservador, ou seja, contrário à hipótese do estudo.

A comparação dos indicadores anteriores à intervenção (condições do nascimento, morbidade, alimentação, variáveis sociais) entre os três grupos mostrou que não houve diferença estatística significativa entre eles, falando a favor do sucesso da randomização. A possibilidade, ainda, de tal estratégia selecionar mães mais aderentes e conseqüentemente, com maior cuidado com a saúde infantil, só poderia ser avaliado neste estudo pela história de morbidade pregressa, comparando a proporção de internação hospitalar antes dos 5-6 meses nos diferentes grupos. Como tal indicador não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, esta situação de favorecimento do GC parece não ter ocorrido.

Destaca-se ainda que a maior proporção de ocorrência de pneumonia no 2º semestre de vida no GC, em comparação ao grupo intervenção, poderiam não se explicar pela falta de cuidados infantis, mas pela ausência da intervenção. Uma vez que a anemia poderia agravar processos infecciosos nas crianças, tais agravos observados após os 6 meses poderiam expressar modificação de efeito relacionada à intervenção.

Outro aspecto a destacar é que tanto as mães do GC, quanto às do GI, só foram contatadas no final do estudo, evitando-se assim, um viés pela maior motivação para adesão ao estudo. Destaca-se que no GD e GS, as mães foram apresentadas ao protocolo pelos profissionais de saúde como uma nova rotina na unidade. A decisão de se alocar uma intervenção em cada UBS, além de facilitar os aspectos operacionais do campo, evitou um potencial viés de contaminação no que se refere às informações entre os sujeitos dos diferentes grupos.

O viés de informação pode ser causado por erros na aferição das variáveis do estudo por parte do observador, do indivíduo participante ou ocasionado pelo instrumento utilizado. Para evitar tal viés, os pesquisadores foram treinados, os questionários padronizados foram pré-testados visando garantir linguagem acessível e o instrumento para coleta (Hemocue) foi de simples utilização, sendo os pesquisadores treinados para os procedimentos da coleta. Segundo Burger e Pierre-Louis (2003), o Hemocue é um instrumento adequado para análises de prevalência de anemia em coletividades, proporciona medidas de elevada acurácia, que podem ser comparadas àquelas obtidas pela dosagem de Hb por outros métodos venosos laboratoriais, desde que a técnica seja correta. Segundo os autores, os erros nas medidas podem ser causados por baixa acurácia, precisão ou por ambos os erros. Quando a medida não tem adequada precisão, a prevalência estimada tende a ser maior do que a real e pode ser maior ou menor, na vigência de baixa acurácia na técnica do exame.

No nosso estudo, os mesmos procedimentos e técnicas foram adotados para os três grupos e os pesquisadores treinados produziram medidas mais precisas. Em tese, uma das explicações para o achado de elevada prevalência de anemia e anemia grave ao final da intervenção pode ser atribuída ao instrumento diagnóstico utilizado.

### Variáveis de Confusão

A confusão é entendida como a distorção na medida de associação observada. A randomização dos grupos por UBS foi delineada visando diminuir as chances da ocorrência de tal efeito, buscando tornar os grupos comparáveis tanto para os principais determinantes da anemia quanto para outros não conhecidos.

Como uma grande gama de condições que causam anemia por deficiência de ferro nessa faixa etária é conhecida, foi possível estudá-las por meio de questionário detalhado, identificando a existência de potenciais variáveis causadoras de confusão.

Conforme já descrita anteriormente, a idade da criança é variável fortemente causadora de confusão. Ao se restringir à idade das crianças no desenho do estudo, estudando-as com idade de doze meses ao final da intervenção, evitou-se o efeito de confusão gerado por esta variável, não sendo necessários outros recursos, como o pareamento entre casos e controles.

Por fim, o estudo das características de comparação entre os grupos (Tabelas 1 e 2) permitiu identificar as variáveis potencialmente causadoras de confusão, que foram selecionadas para ajuste do efeito em modelagem estatística.

Uma vez afastadas as possibilidades de acaso, viés e confusão, pode-se considerar real a associação entre exposição e desfecho aqui observada para o grupo diário. Outros argumentos corroboram essa afirmação.

O primeiro seria a comparação dos resultados com os de outros estudos que evidenciaram maior eficácia da suplementação diária quando comparada à semanal (Hop e Berger, 2005; Untoro et al., 2005; Smuts et al., 2005; Romana et al., 2005). A ausência de estudos de efetividade impede a comparação dos resultados com outras de desenho similar.

O segundo argumento vem da assunção de que há uma forte relação entre o cumprimento das normas de um programa e os desfechos do mesmo (Contandriopoulos et al., 1997). Como apresentado, o cumprimento dos critérios de elegibilidade e a operacionalização da intervenção foram adequados, frutos da sensibilização dos profissionais e monitoramento do trabalho de campo.

Nesse contexto, o grupo diário de maior adesão foi o que apresentou melhor desempenho. Esse achado é reforçado pelo argumento de plausibilidade biológica discutido anteriormente, considerando que o maior aporte de ferro propicia aumento da concentração de Hb.

## ***2.2. Validade Externa***

Após examinar a validade interna, cabe refletir sobre a possibilidade de generalização dos achados, isto é, se o efeito observado nas crianças estudadas poderia ser produzido em outras populações. O principal argumento favorável a tal possibilidade foi o fato de terem sido adotados critérios de elegibilidade pouco restritivos, simples o suficiente para permitir a inclusão de um contingente heterogêneo de sujeitos, como acontece na vida real.

A população fonte na qual a intervenção foi aplicada (crianças atendidas na rede básica de saúde do município do Rio) tem diversidade biológica e social que a torna comparável a outras realidades.

Os procedimentos adotados no protocolo são factíveis de aplicação em programas coletivos para a prevenção da anemia nessa faixa etária. Além disso, a comparação da intervenção com o subgrupo controle não exposto ao sulfato ferroso, possibilitada pela baixa adesão à rotina convencional, torna os achados mais abrangentes e aplicáveis a outras realidades brasileiras que não a cidade do Rio de Janeiro.

Segundo Godwin e colaboradores (2003), a necessidade de se encontrar um equilíbrio entre a validade interna e externa está sempre presente nos ensaios clínicos pragmáticos. Os ensaios clínicos pragmáticos, como o aqui desenvolvido, são uma alternativa aos ensaios clínicos explanatórios na obtenção de evidências que justifiquem o uso de intervenções.

Diferente dos ensaios clínicos explanatórios, que avaliam a eficácia da intervenção e são voltados para o conhecimento dos mecanismos de ação da intervenção, os ensaios pragmáticos procuram descrever o resultado da intervenção em condições próximas da prática clínica, sendo abordagens complementares, e não antagônicas, na produção de evidências científicas (Coutinho et al., 2003).

Segundo os autores, tal distinção nos objetivos do estudo tem implicações em vários aspectos do desenho e análises, como por exemplo, a incorporação nos ensaios pragmáticos, de população mais heterogênea, de intervenções mais flexíveis, acomodadas às necessidades individuais.

Sendo assim, os ensaios pragmáticos têm como vantagem a capacidade de generalização de seus achados e têm utilidade, ao produzir evidências científicas, de subsidiar a tomada de decisões no campo da saúde pública e da clínica.

Na experiência de dois ensaios pragmáticos descritos por Godwin e colaboradores (2003), a validade interna é maximizada pela randomização e pelo cuidado na redução de potenciais vies; já a validade externa é potencializada pela adoção de poucos critérios de exclusão e por alguma possibilidade de flexibilização da intervenção, permitindo que os profissionais de saúde e os pacientes possam fazer algumas escolhas no sentido de tornar a intervenção de fato pragmática e não danosa ao paciente.

No presente estudo, pelo fato do acompanhamento da criança ter seguido a rotina da unidade de saúde, sem interferência dos pesquisadores durante a intervenção, em tese, possibilitava a modificação, pelo profissional, do esquema proposto para a suplementação, em dose ou periodicidade, conforme necessidade clínica. Essa situação na prática não ocorreu no grupo intervenção, uma vez que as crianças não utilizaram outros esquemas posológicos ou terapêuticos com ferro (informações coletadas com a mãe).

Para potencializar a validade externa do presente estudo, a estratégia adotada foi realizar as análises considerando o grupo controle não exposto, de forma a mimetizar uma situação comum em muitas realidades, diferentes do Rio de Janeiro, onde não há qualquer programa de suplementação preventiva implantado. Com tais reflexões, pode-se considerar que os resultados do presente estudo permitem generalização para o conjunto das crianças menores de um ano de idade, acompanhadas na atenção básica de saúde do município, assim como podem ter aplicação para outras realidades brasileiras.

### **3. Reflexões sobre a contribuição desse estudo para ações de saúde pública**

A adoção de programas de suplementação preventiva com sais de ferro para grupos vulneráveis é recomendada internacionalmente (Freire, 1997; Stoltzfus e Dreyfuss, 1998; UNICEF, 1998). Tais programas são estratégicos, de baixo custo, aplicáveis em locais com elevada prevalência de anemia, como no Brasil e direcionados para grupos vulneráveis, como os menores de dois anos e gestantes (UNICEF, 1998; WHO, 2001). Mais de 22 países no mundo já adotaram políticas de saúde pública para suplementação preventiva em crianças pré-escolares (Mora, 2002).

Contudo, o reduzido impacto dos programas de prevenção e controle da ADF tem fomentado discussões internacionais para identificação das limitações e potencialidades das ações (Allen, 2002; Trowbridge, 2002; Yip, 2002).

Uma das questões ainda polêmicas é a periodicidade do esquema de suplementação preventiva: pela ausência de evidências mais consistentes sobre a efetividade do esquema intermitente, até então, a periodicidade da administração não está claramente estabelecida nas recomendações, ficando de certa forma, sob decisão dos gestores. Esta decisão é um aspecto importante no delineamento dos programas, com inúmeros desdobramentos no custo, na adesão, na efetividade destes programas.

Estes e outros aspectos relevantes para a eficiência de programas públicos de suplementação com ferro foram discutidos em um importante encontro de pesquisadores de vários países realizado no Rio de Janeiro, com apoio do MS/Brasil (Gross, 2000).

Nesse encontro, recomenda-se que no delineamento e na operacionalização dos programas de suplementação com ferro para grupos vulneráveis, caberia aos gestores conhecer, planejar e implementar ações considerando os seguintes aspectos:

- a) análise da situação epidemiológica e da etiologia da ADF
- b) identificação de grupo alvo
- c) decisão sobre frequência da ingestão, dosagem, duração da suplementação
- d) apresentação do produto
- e) custo
- f) formas de distribuição
- g) recursos humanos (quantidade, tempo, capacitação)
- h) comunicação
- i) possíveis efeitos adversos negativos (clínicos, sociais, culturais)
- j) monitoramento e avaliação dos programas.

No presente experimento, alguns dos aspectos levantados como relevantes, foram objeto de estudo tais como a maior efetividade da frequência diária em relação à semanal, na dose equivalente à recomendação de ingestão diária de ferro já proposta na literatura, com suplementação iniciada de forma prioritária para crianças de 6 meses de idade, com duração mínima de seis meses (até 12 meses de idade da criança).

Outros aspectos aqui estudados referem-se à apresentação do produto e estratégias de comunicação. Tais inovações, partes importantes do protocolo e promotoras da adesão, podem ser responsáveis pelos elevados níveis de adesão obtidos no presente estudo e têm a possibilidade de aplicação em outras realidades.

A nova formulação de sulfato ferroso com dose padronizada para a faixa etária, desenvolvida em parceria com Far-Manguinhos, facilita a operacionalização da prescrição preventiva e universal do sulfato ferroso para crianças no âmbito da atenção básica de saúde, além de propiciar melhorias sensoriais no suplemento, componentes

importantes para a adesão a um programa preventivo. Contudo, outros estudos são necessários para explorar a relação das melhorias sensoriais propostas com a adesão à suplementação. Percebeu-se que algumas crianças, talvez por imaturidade da deglutição, tinham dificuldade de aceitação oral (“cospem”, como dizem as mães), por vezes interpretado como não aceitação do fármaco. Não foi possível comparar de forma mais detalhada os aspectos sensoriais e a aceitabilidade do SFFARM com os fármacos utilizados na rotina convencional pelo GC exposto, devido à grande diversidade de apresentações farmacêuticas utilizadas pelas crianças deste grupo.

Quanto à estratégia educativa, investiu-se na elaboração e divulgação de materiais para profissionais e clientela que não apenas valorizassem o uso do suplemento na prevenção da anemia, mas que também veiculassem mensagens sobre promoção de alimentação saudável, rica em ferro, apresentando os alimentos facilitadores e inibidores da absorção de ferro. Essas mensagens poderiam ter modificado os hábitos alimentares no segundo semestre de vida nas crianças do grupo intervenção, assim como a percepção materna sobre anemia.

Embora a metodologia e o instrumento e coleta dados não tenham se aprofundado nessa questão, observou-se um melhor desempenho do grupo intervenção em alguns indicadores como consumo de alimentos ricos em ferro, uso de leite na refeição. De qualquer forma, considera-se que o investimento em estratégias de “Informação, Educação e Comunicação” é essencial para o sucesso de programas de prevenção da ADF, sendo a suplementação para grupos vulneráveis, um dos braços programáticos.

Visto tais aspectos teóricos e outros referentes à operacionalização da intervenção centrada na suplementação universal associada a ações educativas é oportuno refletir sobre a aplicabilidade dos resultados aqui encontrados no contexto de um programa nacional ou municipal.

As bases de um programa nacional de prevenção e controle da ADF no Brasil foram delineadas na Política Nacional de Alimentação e Nutrição (Brasil, 1999a) e no Compromisso Social no Controle da Anemia por Carência de Ferro no Brasil (Brasil, 1999b), tendo como eixos a educação alimentar, a fortificação de alimentos com ferro e a suplementação de ferro para grupos vulneráveis. A partir de então, algumas iniciativas merecem destaque. Em 1999, o Ministério da Saúde realizou um projeto piloto de suplementação semanal para crianças no Nordeste através do Programa de Saúde da Família (Coitinho & Maranhão, 1998), cuja efetividade foi avaliada em um município de Pernambuco (Ferreira et al., 2003). Essa iniciativa piloto não teve continuidade ou extensão de cobertura para outras regiões do país.

Como retomada de uma intervenção mais sistemática, em 2005, o governo federal lançou o “Programa Nacional de Suplementação de Ferro”, adotando a partir de 2006, a suplementação preventiva semanal para crianças entre 6-18 meses (Brasil, 2005). Este programa adotou para uso nas crianças brasileiras, o fármaco desenvolvido pelo presente estudo (SFFARM), articulando-se a Far-Manguinhos para registro definitivo ANVISA, produção e distribuição em escala industrial.

A iniciativa de implantação de um programa de suplementação mais estruturado, preventivo e universal para todas as crianças brasileiras na faixa etária vulnerável, com fornecimento do novo fármaco e padronização de administração no âmbito da Atenção Básica de Saúde/SUS é extremamente relevante. Contudo, cabe a discussão sobre a adoção do esquema semanal para a faixa etária de 6-12 meses.

À luz dos nossos achados, o esquema de suplementação semanal, embora de menor custo, não é o mais efetivo para esse grupo alvo. Contrária a hipótese inicial do estudo, a suplementação diária foi mais efetiva que a semanal na prevenção da anemia nas crianças, assim como apresentou elevados percentuais de adesão e inexpressiva presença de eventos adversos.

Uma interpretação clínica e gerencial do NNT permite dimensionar o custo-benefício de se investir na suplementação diária, ao invés da semanal para prevenção da anemia nas crianças. No cenário de ausência de programas de prevenção ou baixa adesão a estes (mimetizado no presente estudo pelo GCNE), seria necessário suplementar um número seis vezes maior de crianças no grupo semanal (NNT=58) em relação ao diário (NNT=9), para que uma criança seja beneficiada.

Pode-se considerar que a suplementação diária e universal de sulfato ferroso para crianças menores de um ano, associada às estratégias de comunicação promotoras de adesão e de práticas alimentares adequadas, são ações exequíveis em programas públicos. A maior efetividade da suplementação diária com sulfato ferroso aponta para a escolha dessa periodicidade da administração em programas de saúde pública para prevenção de anemia em crianças menores de um ano de idade, com investimentos em estratégias de comunicação social e educação para garantia do impacto e da sustentabilidade das ações.

#### **4. Considerações Finais**

A anemia por deficiência de ferro é considerada carência nutricional de grande expressão epidemiológica entre crianças, em especial nas menores de um ano, em função de suas repercussões na saúde e nutrição. A adoção de políticas públicas para a prevenção e controle desse agravo é oportuna, necessária e factível. A suplementação preventiva com sulfato ferroso para grupos vulneráveis uma estratégia de baixo custo e relativa efetividade. Pelos nossos achados, a suplementação preventiva, universal diária com sulfato ferroso para crianças menores de um ano pode produzir impacto favorável na prevenção e controle da ADF.

Até recentemente, as evidências favoráveis à adoção da suplementação preventiva foram obtidas de estudos de eficácia e não de efetividade (Allen 2002; Davidsson & Nestel, 2004). Segundo Allen (2002), em condições reais de administração do produto, os resultados poderiam ser mais favoráveis à suplementação semanal, sendo esta uma opção para prevenção (pelo menor custo, menos eventos adversos e maior adesão), ficando o esquema diário reservado para tratamento da anemia. Ainda segundo a autora, mais informações seriam necessárias para testar a efetividade relativa da suplementação diária e semanal em contextos programáticos.

Na avaliação da efetividade comparativa dos esquemas, nossos resultados apontam para caminhos diferentes do sugerido por Allen (2002). Nossa contribuição para esse debate é que a suplementação diária é o esquema mais indicado para programas preventivos nessa faixa etária. Para outras faixas etárias, novos estudos precisam ser realizados para se conhecer qual esquema e dosagem seriam mais efetivos.

Observou-se também que a adesão é ponto chave para a efetividade e todos os esforços são justificados no sentido de potencializá-la, desde ações educativas em larga escala a investimentos na melhoria do suplemento.

Na revisão sistemática sobre eficácia da suplementação realizada por Beaton e McCabe (1999), a adesão foi o maior determinante do efeito hematológico final. Segundo os autores, os eventos adversos aumentaram com a dose de ferro ministrada, desestimulando a adesão; porém, não ficou claro se estes seriam os maiores determinantes para a adesão. Esse é certamente, um objeto interessante para estudos futuros. A presença e natureza dos eventos adversos ainda é tema controverso e pouco explorado.

Além da análise mais detalhada dos determinantes da adesão, cabe ressaltar a importância de estudos futuros que considerem os custos da intervenção, supondo-se o alcance de um programa preventivo e universal para crianças menores de dois anos.

Como conclusão, vale lembrar que são poucos os estudos de efetividade ou mesmo de avaliação de efetividade de programas implantados no Brasil, talvez face às dificuldades operacionais e orçamentárias de realizá-los.

Os ensaios clínicos pragmáticos podem contribuir na formulação de políticas públicas mais eficientes e benéficas para a saúde da população e devem ser incentivados por produzirem evidências científicas para a atenção clínica e informações estratégicas para o país.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberico APM; Veiga GV; Baião MR; Santos MMAS; Buongemiro SS; Szarfarc S. Iron deficiency anaemia in infants attended at municipal primary health care centers in Rio de Janeiro, Brazil. *Nutrition & Food Science* 2003; 33(2): 50-55.

Allen LH. Iron supplements: scientific issues concerning efficacy and implications for research and programs. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 813S-819S.

Aukett MA, Parks YA, Scott Ph, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch. Disease Child* 1986; 61:849-857.

Awashi S, Verma T, Vir S. (2005) Effectiveness of biweekly versus daily iron-folic acid administration on anaemia status in preschool children. *Journal of Tropical Pediatrics* 2005; 51 Suppl 2:67-71.

Batista Filho M & Ferreira LOC. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública* 1996; 12 Suppl 3:411-415.

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, Canadá; 1999. <http://inacg.ilsa.org>

Berger J, Aguayo VM, Tellez W, Luján C, Traissac P, San Miguel JL. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living in high altitude. *European Journal of Clinical Nutrition* 1997; 51:381-386.

Bolfarine H & Bussab WO. *Elementos de amostragem*. Editora Edigard Blucher, 1ª edição, Rio de Janeiro; 2005.

Brasil, Ministério da Saúde. *Compromisso Social no Controle da Anemia por Carência de Ferro no Brasil*. Brasília; 1999b.

Brasil, Ministério da Saúde. *Manual Operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro*. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 28p- Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2005.

Brasil, Ministério da Saúde. *Política Nacional de Alimentação e Nutrição*. Brasília; 1999a. Republicada em 2004.

Brasil. Ministério da Saúde/NEPA/UNICAMP. Estudo Multicêntrico sobre consumo alimentar. *Caderno de Debate* Volume especial, Campinas, São Paulo; 1997.

Braut-Dulbuc M, Nadeau M, Dickie J. Iron status of French-Canadian children: a three year follow-up study. *Human Nutrition Appl. Nutrition* 1983; 37A:210-221.

Burger S & Pierre-Louis, J. *A procedure to estimate the accuracy and reliability of Hemocue<sup>TM</sup> Measurement of Survey Workers*. Micronutrient Global Leadership 2003. <http://bni.ilsa.org>

Chwang L, Soemantri AG, Pollit E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *American Journal of Clinical Nutrition* 1980; 47:496-501.

Clarke M & Oxman AD, editores. Assessment of study quality. Cochrane reviewer's handbook. Cochrane Library. Issue 1. Oxford; 2001.

Coitinho, DC e Maranhão, AMG. *Intervention project for the control of iron deficiency anemia in children under 2 years of age. Brasil, Ministério da Saúde. Área Técnica de alimentação e Nutrição*. Brasília, Agosto; 1998.

Contandriopoulos A, Champagne F, Denis J, Boyle P. A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: Hartz ZMA.(org) *Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas*. Rio de Janeiro: EditoraFiocruz; 1997. p.29-47.

Coutinho ESF, Huf G, Bloch KV. Ensaaios clínicos pragmáticos: uma opção na construção de evidências em saúde. *Cadernos de Saúde Pública* 2003; 19 (4):1189-11193.

Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and cell volume in infancy and childhood. *Journal of Pediatric* 1979; 94:26-31.

Dallman, PR; Yip, R, Johnson, C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *American Journal of Clinical Nutrition* 1984; 39:437-45.

Davidsson L & Nestel P. *Efficacy and effectiveness of interventions to control iron deficiency and iron deficiency anemia*. INACG 2004. <http://inacg.ilsa.org>

Desai MR, Dhar R, Rosen DH, Kariuki SK, Shi YP, Kager PA, Kuile FO. Daily iron supplementation is more efficacious than twice weekly iron supplementation for the treatment of childhood anemia in Western Kenya. *Journal of Nutrition* 2004; 134:1167-1174.

Dewey, KG; Domellof, M; Cohen, RJ, Rivera, LL; Hernell, O and Lonnerdal. Iron Supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 3249-3255.

Ferreira, MLM; Ferreira, LO; Silva, AA, Batista Filho, M. Efetividade da aplicação do sulfato ferroso em doses semanais no Programa Saúde da Família em Caruaru, Pernambuco, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2003; 19 (2) 375-81.

Freire, WB. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. *Nutrition Reviews* 1997; 55 (6): 183-188.

Friedman LM, Furberg C, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. 3ª edição. Springer-Verlag, New York; 1998.

Geltman PL, Meyers AF, Mehta SD, Brugnara C, Villon I, Wu YA, Bauchner H. Daily multivitamins with iron to prevent anemia in high-risk infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2005; 114 Suppl 1:86-93.

Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwisle R, Seguin R. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Medical Research Methodology* 2003; 3:28.

Gross R, Benade S, Lopez G. The International Research on Infant Supplementation Initiative. *Journal of Nutrition* 2005; 135:628S-630S.

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; 2000.

Guiliani ERJ & Victora CG. *Normas alimentares para crianças brasileiras menores de dois anos (bases científicas)*. Publicação da OPAS/BRA/OCD/006/97; 1997.

Habicht JP. Estandarization de metodos epidemiologicos cuantitativos sobre el terreno. *Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1974; 76 (5):375-384.

Hallberg L, Rossander-Hultén L, Brune M, Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *European Journal of Clinical Nutrition* 1992; 46:317-27.

Hillman RS. Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, sais minerais e vitaminas. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. A.G. Gilman, T.W.Rall, Nieas & P.Taylor, 8ªed., 851-873, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 1991.

Hop LT & Berger J. *Multiple Micronutrient Supplementation Improves Anemia, Micronutrient Nutrient Status, and Growth of Vietnamese Infants: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Journal of Nutrition* 2005; 135:660S-665S.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por amostra de domicílios – síntese de indicadores; 2003. [http://www.ibge.gov.br/brasil\\_em\\_sintese](http://www.ibge.gov.br/brasil_em_sintese)

Juni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled trials. In: Egger M, Smith GD, Altan DG, eds. *Systematic review in health care: meta-analysis in context*. London. *British Medical Journal Publishing* 2001; 87-108.

Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Zaman Ms, Jurz KM. Improvements in growth following iron supplementation in young Kenyan children. *Nutrition* 1990; 6: 159-165.

Liu-X-N, Kang J, Zhao L, Viteri FE. Intermittent iron supplementation in Chinese pre-school children is efficient and safe. *Food Nutrition Bulletin* 1995; 16;139-46.

LohmanTG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books; 1988.

Lozoff B, Jiménez E, Wolf AW. Long term developmental outcome of infants with iron deficiency. *New England Journal Medicine* 1991; 325 (10):687-95.

Lwanga SK & Lemeshow S. *Sample size determination in health studies*. A practical manual. WHO; 1991.

Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, Vant't Hof MA, Haschke F. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-growth study). *Acta Paediatrica* 2001; 90:492-8.

Matta IEA, Veiga GV, Baião MR, Santos MMAS, Luiz RR. Anemia em crianças menores de cinco anos que freqüentam creches públicas do município do Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira Saúde Materno Infantil* 2005; 5(3):349-357.

Meinert CL *Clinical Trials. Design, Conduct and Analysis*. Oxford University Press. New York; 1986.

Mejia LA & Chew F. Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A along and in combination with iron. *American Journal of Clinical Nutrition* 1988; 43:555-565.

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 and Nutrition Bulletin* 2001; 22 Suppl 1:53-61.

Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência Secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996) *Revista de Saúde Pública* 2000; 34 (6 Suppl dez):62-72.

Mora JO & Mora OL. OPS/OMS, USAID, OMNI, ROCHE. *Deficiências de micronutrientes en América Latina y el Caribe – Anemia Ferropriva*; 1998.

Mora JO. Iron supplementation: overcoming technical and practical barriers. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 853S-855S.

National Center for Health Statistics. *NCHS Growth Curves for Children Birth – 18 Years United States*. Washington, DC: US Printing Office; Vital and Health Statistics Series 11, n° 165, DHEW Pub n° 78-1650; 1977.

Nestel P & Alnwick D. *Iron/Multimicronutrient supplements for young children*. Summary and conclusions of a consultation held at UNICEF, Copenhagen, Denmark, August 19-20; 1996.

Ninh NX, Berger J, Dao TQ, Nguyen CK, Traissac P, Ha HK. Efficacité de la supplémentation en fer quotidienne et hebdomadaire pour le contrôle de l'anémie chez le nourrisson en milieu rural au Vietnam. *Sante* 2002;12 Suppl 1:31-7.

Oliveira MAA & Osório MM. Consumo de leite de vaca e anemia ferropriva na infância. *Jornal de Pediatria* 2005; 5:361-367.

Osório MM, Lira PI, Batista Filho M, Ashworth A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2001; 10:101-107.

Oxman AD. Checklist for review articles. In: Chalmers I and Altman DG. *Systematic Review*, *BMJ Publishing* 1996; Group London:75-85.

Palupi L, Schultnik W, Achadi E, Gross R Effective community intervention to improve haemoglobin status in preschoolers receiving once-weekly iron supplementation. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65:1057-61.

Romaña GL, Cusiramos S, Romaña DL, Gross R. Efficacy of Multiple Micronutrient Supplementation for Improving Anemia, Micronutrient Status, Growth, and Morbidity of Peruvian Infants. *Journal of Nutrition* 2005;135: 646S-652S.

Ross J & Horton S. *Economic consequences of iron deficiency*. The Micronutrient Initiative. Ottawa, Canada, 1998. <http://www.micronutrient.org/resources>

Sankaranarayanan S, Untoro J Erhardt, J, Gross, R, Rosales F. Daily alone but not in combination with multimicronutrient increases plasma ferritin concentrations in Indonesian infants with inflammation. *Journal of Nutrition* 2004; 134:1916-1922.

Santos LMP, org. Ministério da Saúde/ Organização Pan-Americana da Saúde. *Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil 1990-2000: volume a e b – anemia*. Brasília: Brasil; 2002.

Schultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyadi D, Matulesi P. (1995) Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 61:111-115.

Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Gerência de Programas da Criança. *Instrutivo para Prevenção e Controle da Anemia Ferropriva em crianças* (mimeo); 1996.

Sheriff A, Emond A, Hawkins N, Golding J. Haemoglobin and ferritin concentration in children aged 12 and 18 months. *Arch Disease in Children* 1999; 80:153-157.

Skultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyardi D, Matulesi P. (1995) Effect of daily and twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 61:111-115.

Smuts CM, Dhansay, Faber MAM, Stuijvenberg ME, Swanevelder S, Gross R, Benadé AJS. Efficacy of Multiple Micronutrient Supplementation for Improving Anemia, Micronutrient Status, and Growth in South African Infants. *J Nutrition* 2005; 135:653S-659S

Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet. Consequences for human nutrition. *Journal of Nutrition* 1986; 116:927-935.

Stoltzfus RJ & Dreyfuss ML. *Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia*. International Nutritional Anemia Consultive Group IINACG/WHO/UNICEF. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1998.

Sungthong R, Mo-suwan L, Chongsuivatwong V, Geater A. Once weekly is superior to daily iron supplementation on height gain but not on hematological improvement among schoolchildren in Thailand. *Journal of Nutrition* 2001; 132: 418-422.

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. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 80-6.

Trowbridge F. Forging effective strategies to combat iron deficiency. Prevention and control of iron deficiency: priorities and action steps. *Journal of Nutrition* 2002; 132:880S-882S.

UNICEF/UNU/WHO/MI Technology Workshop. *Preventing Iron Deficiency in Women and Children: technical consensus on key issues and resources for programme advocacy, planning and implementation*. UNICEF, New York, 7-9 October, 1998.

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. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 639S-645S.

Viteri FE, Xunian L, Tolomei K, Martin A. True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron deficient rats. *Journal of Nutrition* 1995; 125:82-91.

Viteri FE. Iron Supplementation for the control of iron deficiency in population at risk. *Nutrition Reviews* 1997; 55(6) 195-209.

World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control: A Guide to Programme Managers*. Geneva; 2001.

World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. *WHO Technical Reports Series*, 854;1995.

Yeung DL & Kwan D. Forging effective strategies to combat iron deficiency. Commentary: experiences and challenges in industrialized countries. *Journal of Nutrition* 2002; 132 (4 suppl): 825S-826S.

Yip R. Iron supplementation: country level experience and lessons learned. *Journal of Nutrition* 2002; 132 (4 suppl): 8595-615.

Yip, R, Dallman PR. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers of Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia 30333. *MMWR* 1998; 3,47, RR-3.

Young MK. The effectiveness of weekly iron and vitamin supplementation of Malawian preschool children. *South Africa Medical Journal* 2004; 91 Suppl 1:49-50.