

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Adesão e impacto da fortificação com múltiplos
micronutrientes em pó na anemia e deficiência de
micronutrientes em crianças de Rio Branco – Acre,
Amazônia Ocidental Brasileira**

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde Pública
da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Ciências.**

**Área de Concentração: Nutrição em Saúde
Pública**

**Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marly Augusto
Cardoso**

São Paulo

2017

Adesão e impacto da fortificação caseira com múltiplos micronutrientes em pó (MNP) na anemia e deficiência de micronutrientes em crianças de Rio Branco – Acre, Amazônia Ocidental Brasileira

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marly Augusto Cardoso

Versão corrigida

São Paulo

2017

Esta tese trata-se de uma versão corrigida, a original se encontra disponível na Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada fonte.

“O amor é o motivo, mas a justiça é o instrumento.”

(Reinhold Niebuhr)

“É preciso educar para a esperança.”

(Zilda Arns Neumann)

*“The challenge for our generation is creating a world where everyone has **a sense of purpose**.... Purpose is that sense that we are part of something bigger than ourselves, that we are needed, that we have something better ahead to work for...well, let me tell you a secret: no one does when they begin. **Ideas** don't come out fully formed. They **only become clear as you work on them**. You just have to get started.”*

(Mark Zuckerberg)

Ao Thiago, meu companheiro na vida.

Aos meus pais, Maria e Raimundo (In memoriam).

AGRADECIMENTOS

A Deus, autor da minha fé, agradeço pela força, disposição, serenidade, capacidade de imaginar, de ter persistência e resiliência, concedidas nessa caminhada, por vezes, árdua, todavia, igualmente recompensadora, fortalecedora e gratificante;

À Profa. Marly Augusto Cardoso, pela orientação neste trabalho, convite e colaboração na realização do Estudo de Fortificação Caseira (ENFAC) em Rio Branco, pelo apoio, convívio, aprendizado proporcionado e por todas as oportunidades concedidas ao longo do meu doutorado. Guardo em mim a admiração pela pesquisadora competente, visionária e dedicada ao trabalho, que você é. Minha sincera gratidão!

Ao Professor Pascoal Torres Muniz, grande parceiro de trabalho, agradeço pelo convite para dividirmos a coordenação local do ENFAC, em Rio Branco, com anuência da Profa. Marly. Grata também pela colaboração nesta etapa da minha formação e por acreditar na minha capacidade de trabalho;

À Profa. Mônica da Silva-Nunes, por todas as oportunidades de parcerias, aprendizado e colaborações em pesquisa ao longo da minha carreira, e por representar pra mim um grande exemplo de compromisso e integridade na vida acadêmica. Minha perene gratidão!

Às Professoras Elizabeth Fujimori e Sonia Venâncio, minha grande admiração pelas pesquisadoras comprometidas e generosas que são. Obrigada pelas valiosas contribuições, pelo incentivo ao meu crescimento profissional e por investirem tempo e energia na leitura atenta e cuidadosa, desde a qualificação, a fim de aperfeiçoar este trabalho;

Aos Professores Pedro Lira e Roseli Sarni pelas contribuições e avaliação desta tese;

À Dra. Zohra Lassi, que reacendeu sonhos adormecidos em mim, contribuindo para tornar minha estadia em Adelaide produtiva e cheia de aprendizado. Grata pela acolhida e experiência proporcionada no estágio de doutorado sanduíche;

Ao Thiago Santos de Araújo, meu companheiro, amigo, confidente, colo onde encontro apoio e conforto nas minhas lutas, com quem compartilho sonhos e celebro as conquistas e vitórias da minha jornada. Obrigada por todo amor, carinho, cumplicidade e dedicação dispensados a mim ao longo de todos esses anos. Fico muito feliz de ter finalizado esta etapa, mas nada disso se compara com a alegria de ter você ao meu lado, na vida! Que venham as próximas fases dessa caminhada juntos!

À Franciane Figueiredo, minha amiga querida, parceira de faculdade, de acomodação em São Paulo e irmã de fé, por tantos momentos compartilhados, pelas orações, risadas, experiências gastronômicas, apoio e encorajamento;

À minha querida amiga Gláubia Relvas, por dividirmos a conquista da Bolsa de Doutorado Sanduíche no Exterior, após um ‘longo e tenebroso inverno’, por me estimular, acreditar e não permitir que eu desistisse - de algo que trabalhei comprometidamente e investi recursos, tempo e vida para alcançar - mesmo com as intempéries do caminho, aprendi muito de força, maturidade e perseverança com você. Tenho-te no coração, amiga!

À querida Juliana Teixeira, pelas sábias e ricas conversas, por despertar coisas positivas em mim e me inspirar com sua força, senso de justiça, praticidade e inteligência;

Às queridas Cláudia Palombo, Etienne Duim e Elizangela Ramos, que ao final do doutorado, apareceram no meu caminho oferecendo uma amizade carinhosa, cheia de afeto e alegria;

À minha preciosa amiga Osvaldinete Lopes (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul), pela parceria, cumplicidade, apoio, orações, companhia assídua na Sala de Informática da Pós-Graduação, pelos intervalos regados a bolinhos e chás, pelas conversas ora despretensiosas ora admoestações e encorajamento mútuo que sempre davam-nos um fôlego a mais e permitiam-nos ‘andar mais uma milha’ da caminhada do doutorado. Uma das mais belas amizades que São Paulo me deu e que vou levar pra vida!

Aos amigos e colegas da pós-graduação, Alexandra Pava, Mahmi Fujimori, Tassiane Moraes, Ana Paula Bechara, Gabriela Buccini, Marina Norde, Bárbara Lourenço, Lara Livia, Paulo Neves, Fabi Nascimento e Ana Carolina Bonelá pelo convívio, encontros, aprendizados e experiências compartilhadas que a Faculdade de Saúde Pública nos permitiu;

À Rosângela Aparecida Augusto, pela agradável convivência e pelo aprendizado proporcionado dela. Obrigada pelos diálogos e ensinamentos; os breves meses que convivi com você se conectam à minha memória como um dos momentos de maior crescimento e amadurecimento em relação à análise de dados no meu programa de doutorado;

Às minhas irmãs Meire e Cristina Sérgio, grata por intercederem diuturnamente por mim em oração, por vibrarem em cada pequena barreira superada, por sempre terem palavras de vida, renovo e encorajamento, as mais certeiras e cheias de convicção e por sempre confirmarem em mim valores que são inegociáveis. Vocês são os meus maiores exemplos de mulheres simples, de fé, determinadas e corajosas!

Aos meus irmãos Jesus, Oscar, Tom e à minha cunhada Lucinéia Menezes (Néia), obrigada pelas orações, torcida e por edificarem minha vida de maneira tão significativa e profunda, sempre com alegria e graça! Vocês são parte dessa conquista!

Aos meus sobrinhos (as), especialmente à caçula, Maria Marina, por representarem pra mim fonte inesgotável de ternura e amor. Obrigada por alegrarem meus dias, por compreenderem minhas ausências em momentos importantes, por sempre estarem na torcida, às vezes sem entender direito alguns acontecimentos e a dimensão deles. Todas as minhas conquistas são também por vocês e para vocês, para os quais eu posso ir sempre além das minhas forças e capacidades. NUNCA permitam que alguém diga a vocês que não podem fazer alguma coisa, enfraquecendo-lhes vossas convicções e autoconfiança em vós mesmos; em resposta a isso, trabalhem firmes, tenham fé e só aceitem críticas de quem conhece as vossas lutas, de quem os auxilia a serem melhores, ou de quem os exortam em amor, construtivamente. Essas pessoas que valem a pena ouvir!

Aos colegas do Laboratório de Nutrição Humana na Faculdade de Saúde Pública (FSP) da Universidade de São Paulo pela companhia e convivência;

A todos os funcionários da FSP, especialmente o pessoal da Comissão de Pós-Graduação, do Programa de Nutrição em Saúde Pública, do Departamento de Nutrição e da Biblioteca, com destaque à querida e atenciosa Vânia e aos estimados Alessandra, Cidinha, Renilda e José Estorniolo pela presteza, atendimento e orientações oportunas;

Aos colegas da Universidade Federal do Acre (UFAC) pelo apoio e torcida durante a caminhada do doutorado, em especial à Cleide Mota, Leila Dotto, Sheley Borges, Valéria Rodrigues, Katiúscia Shirota, Francisca Santiago, Danúzia Rocha, Herleis Maria, Ricardo Rocha, Rita Ôchoa e Eline Messias;

À Cláudia Machado, minha amiga querida, por representar pra mim o verdadeiro significado de amizade e companheirismo; que alegria ter você na minha vida!

Ao meu querido amigo Angelino, pela carinhosa amizade e por se emocionar comigo tantas vezes, primeiro ao longo da jornada do mestrado e agora do doutorado. Estendo meu agradecimento também a seus funcionários, os quais, os mais antigos, me atendem, em tom familiar, pelo nome, com uma consideração sem igual!

À UFAC, em nome do magnífico Reitor Prof. Dr. Minoru Kinpara e da Vice-Reitora Profa. Dra. Margarida de Aquino Cunha, por me concederem afastamento para cursar Pós-Graduação, em nível de doutorado;

À Profa. Dra. Socorro Neri, ao Prof. Dr. Josimar Batista, e mais recentemente, ao Prof. Dr. Francisco Pinheiro, por todo apoio a mim dispensado durante meu período de afastamento da UFAC;

O período de doutorado foi uma jornada repleta de encantos e desencantos, tal como é toda trajetória humana! E quanto a esta tese, não a fiz sozinha, ela é a soma de todo apoio, amor, incentivo e encorajamento que obtive por cada pessoa que cruzou o meu caminho

com um sorriso sincero, um aceno ou um abraço, desde os funcionários do Restaurante Universitário da Faculdade de Saúde Pública, Marileide, Seu Carlos, Solange, Joel e outros, até os funcionários da Lanchonete Cártago, nas pessoas da Sílvia e do Silvano, onde, por algumas vezes, me alimentei no período de greve da faculdade e sempre fui bem acolhida. Assim, eu agradeço a todos que torceram por este momento e por vibrarem comigo em prol desta conquista, mesmo que não citados aqui, sintam minha gratidão!

Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudos por meio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Acre (FAPAC) e da Bolsa de Doutorado Sanduíche no Exterior.

RESUMO

Oliveira, CSM. Adesão e impacto da fortificação com múltiplos micronutrientes em pó na anemia e deficiência de micronutrientes em crianças de Rio Branco – Acre, Amazônia Ocidental Brasileira [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A anemia afeta 273 milhões (43%) de crianças pré-escolares em todo o mundo e constitui-se uma prioridade mundial dado seu risco para morbidade infantil, prejuízo no desenvolvimento e repercussões na vida adulta. A fortificação com múltiplos micronutrientes em pó (MNP) consiste em uma das estratégias mais promissoras para reduzir anemia e deficiência de micronutrientes em crianças. Contudo, a baixa adesão tem sido uma barreira para o seu sucesso. Poucos são os estudos que têm avaliado os fatores que influenciam a adesão ao uso dos MNP a fim de melhorar a efetividade de sua implementação. **Objetivo:** Avaliar o impacto da fortificação com MNP na anemia e deficiência de micronutrientes em crianças do município de Rio Branco, Acre, bem como a aceitação delas, e os fatores associados à adesão pelos cuidadores à intervenção. **Métodos:** Esta investigação integra o *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar* (ENFAC), estudo multicêntrico realizado nos anos de 2012 e 2013 em quatro cidades brasileiras (Rio Branco, Olinda, Goiânia e Porto Alegre), cujo delineamento foi do tipo ensaio clínico pragmático controlado em Unidades Básicas de Saúde (UBS's). Para a presente análise, foram considerados dados da cidade de Rio Branco – Acre. No início do estudo, 150 crianças de 11 a 14 meses de idade foram recrutadas para composição do grupo controle (GC), na rotina de puericultura. Simultaneamente, e nas mesmas UBS's, 126 crianças de 6 a 8 meses de idade compuseram o grupo intervenção (GI) para receber fortificação com MNP adicionado diariamente na alimentação complementar (AC). A efetividade dos MNP foi avaliada comparando-se os grupos após 4-6 meses do início da intervenção, com os participantes do GI estando com a mesma idade do GC (11 a 14 meses). Os desfechos de interesse foram prevalências de anemia, deficiência de ferro (DF), deficiência de vitamina A (DVA), e outros micronutrientes; indicadores bioquímicos de inflamação e morbidades bem como o impacto do uso da fortificação nesses indicadores nutricionais e os fatores que influenciaram a adesão ao uso do sachê com MNP.

Utilizaram-se teste de qui-quadrado de Pearson, teste de *t* Student ou de Mann-Whitney U e modelos de regressão de Poisson. **Resultados:** Os fatores associados à frequência de anemia e o risco para esse desfecho foram: mãe ter mais de um filho [razão de prevalência (RP) (IC 95%): 2,11 (1,06; 4,19)], ausência de TV a cabo ou internet no domicílio (como marcador de riqueza) [4,57 (1,13; 18,47)] e presença de desnutrição (escore Z do índice altura/idade <-2) [2,28 (1,28; 4,09)]. Introdução tardia de alimentos ricos ou promotores da absorção do ferro [1,92 (1,10; 3,37)], presença de inflamação/infecção [2,21 (1,38; 3,54)] e deficiências de vitaminas A [1,85 (1,05; 3,28)] e B₁₂ [1,90 (1,05; 3,46)] também relacionaram-se a > prevalência de anemia nas crianças estudadas. A respeito da DF, entre crianças cujas mães possuíam maior escolaridade a deficiência foi 17% menor comparadas àquelas com menor escolaridade. A introdução tardia de alimentos ricos ou promotores da absorção do ferro representou risco 26% maior de DF em relação aos que tiveram a AC introduzida oportunamente. A DVA também foi associada à maior DF [1,37 (1,17; 1,61)]. Após a fortificação com MNP, as crianças do GI não apresentaram diferença na prevalência de anemia. Todavia, eles mostraram um risco menor de DF (72,4% *versus* 25,2%), DVA (18,4% *vs* 4,7%), de insuficiência de vitamina E (73,4% *vs* 33,6%), de infecção (Proteína C-reativa >5 mg/l: 21% *vs* 9,5%; Alfaclicoproteína >1g/l: 41% *vs* 26,7%), tosse (68,8% *vs* 37,5%) e chiado no peito (46,1% *vs* 8,9%), quando comparadas com as crianças do GC. Embora a aceitabilidade ao sachê tenha sido considerada boa ou excelente por 65,5% dos cuidadores, a adesão completa à estratégia (60 sachês em 2-3 meses) foi de apenas 29% das crianças estudadas. Os fatores relacionados à baixa adesão ao uso do sachê com MNP foram: hospitalização da criança no ano anterior à pesquisa [RP (IC 95%): 1,68 (1,14; 2,45)], ter mãe adolescente [1,48 (1,01; 2,18)] e introdução precoce de fórmula infantil [1,92 (1,13; 3,29)]; já as crianças que iniciaram a AC com fruta tiveram melhor adesão ao consumo do sachê [0,56 (0,34; 0,93)]. **Conclusão:** Em uma área com marcantes iniquidades sociais de acesso a bens e serviços e de alta carga de morbidade, nossos achados ratificam o papel das deficiências de micronutrientes e infecção no risco para anemia, DF e DVA. O aconselhamento nutricional permanente quanto às práticas alimentares saudáveis na infância deve ser integrado à estratégia do MNP a fim de reduzir as frequências de DF, DVA e de outros micronutrientes, assim como algumas morbidades. A incorporação da fortificação com múltiplos micronutrientes em pó deve considerar uma

atenção redobrada às mães adolescentes no serviço de atenção primária à saúde nesta região da Amazônia.

Descritores: Fortificação caseira, anemia, deficiência de ferro, deficiência de vitamina A, efetividade, alimentação complementar, Amazônia Ocidental Brasileira.

ABSTRACT

Oliveira, CSM. Adherence and impact of fortification with multiple micronutrients in powder on anemia and micronutrient deficiencies in children living in Rio Branco – Acre, Western Brazilian Amazon [doctoral dissertation]. São Paulo (BR): School of Public Health of the University of São Paulo; 2017

Background: Anemia affects 273 million (43%) of preschoolers around the world and is a global priority given its risk for child morbidity, developmental impairment and repercussions in adult life. Fortification with multiple micronutrients powder (MNP) consists in one of the most promising strategies to reduce anemia and micronutrient deficiencies in children. However, the poor compliance has been a barrier to its success. Few studies have evaluated the factors that influence MNP adherence in order to improve the effectiveness of its implementation. **Objective:** To assess the impact of fortification with MNP on anemia and deficiency of micronutrients in children as well as the acceptance of them and the factors associated to the caregivers' adherence to the intervention. **Methods:** This investigation is part of the *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar* (ENFAC), a multicentre pragmatic controlled clinical trial carried out in the years of 2012 and 2013 in Basic Health Units (BHU's) from four Brazilian cities (Rio Branco, Olinda, Goiânia e Porto Alegre). For the present analysis, data from the city of Rio Branco - Acre were considered. In the beginning of the study, 150 children aged 11 to 14 months were recruited for composition of control group (CG), in childcare routine. Simultaneously, and in the same BHU's, 126 children aged 6 to 8 months comprised the intervention group (GI) to receive fortification with MNP added daily in the complementary feeding (CF). The effectiveness of MNP was evaluated by comparing the groups after 4-6 months of the beginning of the intervention, with the IG participants being of the same age as the CG (11 to 14 months). Outcomes of interest were prevalence of anemia, iron deficiency (ID), vitamin A deficiency (VAD), and other micronutrients; biochemical indicators of inflammation and morbidities as well as the impact of the use of fortification on these nutritional indicators and the factors that influenced adherence to the sachet use with MNP. Pearson's χ^2 test, Student's t test or the Mann-Whitney U test and Poisson regression models were used in the statistical analysis. **Results:** The factors that influenced the frequency of anemia and the risk of this outcome

were: the mother having more than one child [prevalence ratio (CI 95%): 2.11 (1.06; 4.19)], living in households without access to cable TV or internet (as a marker of wealth) [4.57 (1.13; 18.47)] and presence of stunting (Z-scores for length/height for- age < -2) [2.28 (1.28; 4.09)]. Late introduction of iron-rich foods or which promote its absorption [1.92 (1.10; 3.37)], presence of inflammation/infection [2.21 (1.38; 3.54)] and vitamin A [1.85 (1.05; 3.28)] and vitamin B₁₂ deficiencies [1.90 (1.05; 3.46)] were also related with > risk of anemia in the study children. Regarding ID, among children whose mothers had a higher level of schooling a 17% lower risk was observed when compared to those with lower schooling. The late introduction of iron-rich foods represented a 26% higher risk of ID in relation to those who had the CF introduced timely. The VAD was also associated with highest ID risk [1.37 (1.17; 1.61)]. The IG children, after fortification with MNP, had no difference in the prevalence of anemia. However, they showed a lower risk of ID (72.4% *versus* 25.2%), VAD (18.4% *vs* 4.7%), of vitamin E insufficiency (73.4% *vs* 33.6%), of infection (C-reactive protein>5 mg/l: 21% *vs* 9.5%; α 1-acid glycoprotein>1g/l: 41% *vs* 26.7%), cough (68.8% *vs* 37.5%) and wheezing (46.1% *vs* 8.9%), when compared with the CG children. Although the overall acceptability of the MNP sachet was considered good or excellent by 65.5% of caregivers, the complete adherence to the strategy (60 sachets in 2-3 months) was reached in only 29% of the study children. The main factors related to the low adherence to the use of the MNP sachet were: hospitalization of the child in the year prior to the survey [prevalence ratio (CI 95%): 1.68 (1.14, 2.45)], having teenage mother [1.48 (1.01; 2.18)] and early introduction of infant formula [1.92 (1.13; 3.29)]; children who started timely the CF with fruits had better adherence to the sachet consumption [0.56 (0.34, 0.93)]. **Conclusion:** In an area with marked social inequities in access to goods and services and with high burden of morbidity, our findings confirm the role of micronutrient deficiencies and infection status in the risk for anemia, ID and VAD. The continuous nutritional counseling to promote healthy eating practices in childhood should be integrated to the MNP strategy for reducing the frequencies of ID, VAD and other micronutrient deficiencies, as well as some morbidities. The implementation of MNP fortification should consider an increased attention to adolescent mothers in the primary health care services in this Amazonian region.

Descriptors: Home fortification, anemia, iron deficiency, vitamin A deficiency, effectiveness, complementary feeding, Brazilian Western Amazon.

ÍNDICE

APRESENTAÇÃO.....	19
1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Epidemiologia da anemia e deficiência de micronutrientes.....	19
1.2 Magnitude e distribuição da anemia no Brasil.....	20
1.3 Causas da anemia e deficiência de micronutrientes em crianças.....	21
1.4 Consequências da anemia e deficiência de ferro em crianças.....	26
1.5 Estratégias de prevenção e controle da anemia e DF na infância.....	30
1.6 A fortificação com múltiplos micronutrientes na alimentação complementar	37
1.7 Justificativa.....	43
1.8 Hipótese central da investigação.....	44
2 OBJETIVOS	45
3 MATERIAL E MÉTODOS	46
3.1 Delineamento e população de estudo.....	46
3.2 Local de estudo.....	48
3.3 Aspectos éticos.....	49
3.4 Desfecho principal e cálculo do tamanho amostral	50
3.5 Coleta de dados e controle de qualidade.....	50
3.6 Grupos de estudo.....	51
3.7 Avaliação do estado nutricional da criança	54
3.8 Avaliação de aceitabilidade e adesão à intervenção.....	56
3.9 Variáveis de exposição e desfechos de interesse utilizados na análise dos dados.....	56
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
4.1 Artigo 1: “ <i>Anemia and micronutrient deficiencies in infants attending at Primary Health Care in Rio Branco, Acre, Brazil</i> ”	61
4.2 Artigo 2: “ <i>Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children</i> ”	75
4.3 Artigo 3: “ <i>Acceptability and factors associated with low adherence to</i> ”	

	<i>home fortification with multiple micronutrient powder in children in the Western Brazilian Amazon: a pragmatic, controlled clinical trial”</i>	85
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
6	REFERÊNCIAS.....	116
	ANEXOS.....	128
	CURRICULO LATTES.....	170

SIGLAS UTILIZADAS

AC	Alimentação Complementar
ACS	Agentes Comunitários de Saúde
ADF	Anemia por Deficiência de Ferro
AGP	Alfa-1-glicoproteína Ácida
AME	Aleitamento Materno Exclusivo
APS	Atenção Primária em Saúde
<i>BCC</i>	<i>Behavior Change Communication</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIB	Comissão Intergestora Bipartite
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico
CS	Centro de Saúde
DALY	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
DF	Deficiência de ferro
DTN	Defeitos do Tubo Neural
DVA	Deficiência de Vitamina A
ENFAC	Estudo de Fortificação Caseira
ENPACS	Estratégia Nacional para Promoção da Alimentação Complementar Saudável
EUA	Estados Unidos da América
FAPAC	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Acre
FP	Ferritina Plasmática
FSP	Faculdade de Saúde Pública
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
GV	Grupo de Vigilância
HF	Home Fortification
HF-TAG	Home Fortification Technical Advisory Group
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ID	Iron Deficiency

IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IFES	Instituições Federais de Ensino Superior
Hb	Hemoglobina
MMN	Múltiplos Micronutrientes
MNP	Múltiplos Micronutrientes em Pó
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACS	Programas de Agentes Comunitários de Saúde
PANI	Projeto de Alimentação e Nutrição Integral
PCR	Proteína-C reativa
PDSE	Programa Doutorado Sanduíche no Exterior
PNAISC	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança
PNSF	Programa Nacional de Suplementação de Ferro
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde
PPAM	Pesquisa da Prevalência de Aleitamento Materno
QI	Quociente de Inteligência
RBP	Proteína de Ligação do Retinol
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios clínicos
RP	Razão de Prevalência
RR	Risco Relativo
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SUS	Sistema Único de Saúde
TMI	Taxa de Mortalidade Infantil
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UFAC	Universidade Federal do Acre
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
URAP	Unidades de Referência da Atenção Primária
USF	Unidades Saúde da Família
VA	Vitamina A
WHO	World Health Organization

APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado foi organizada no formato de artigos, conforme as diretrizes da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, deliberadas na sessão 9ª/2008 de 05/06/2008. O documento abrange uma introdução ao tema estudado, descrição dos objetivos propostos, explanação dos aspectos gerais do delineamento do estudo e dos métodos empregados, detalhados em cada um dos manuscritos. Em seguida, a seção de resultados e discussão foi composta por três manuscritos derivados deste estudo, os quais foram formatados segundo as normas dos periódicos a que foram ou serão submetidos e publicados. Por fim, as considerações finais foram apresentadas a fim de contextualizar os principais achados da tese em conjunto e complementar as conclusões presentes nos artigos.

Esta investigação foi financiada pelo Ministério da Saúde com gestão administrativa e financeira do Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico – CNPq (processo nº. 552747/2011-4). Os múltiplos micronutrientes em pó (MNP) foram gentilmente doados pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância – UNICEF. Para a presente tese, uma bolsa de doutorado, destinado a docentes das Instituições Federais de Ensino Superior - IFES e pesquisadores de Instituições públicas, foi concedida pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Acre – FAPAC, entre janeiro de 2014 e agosto de 2015 (Edital 005/2013) e Bolsa do Programa Doutorado Sanduíche no Exterior - PDSE, entre abril a setembro de 2017 (processo nº. 88881.133938/2016-01, PDSE - Edital nº. 19/2016) para estágio de pesquisa realizado na *School of Medicine, The University of Adelaide*, Adelaide, South Australia, AUS, sob a supervisão da Drª. Zohra Lassi (Anexo 1).

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA E DA DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES

A anemia é um problema de saúde pública, tanto para países desenvolvidos como em desenvolvimento, dado sua magnitude e gravidade. Nos países desenvolvidos são encontradas as menores prevalências (11%), enquanto que na África (Central e Ocidental) e Sul da Ásia 71% e 58% das crianças estão anêmicas, respectivamente. Já na América Latina, a magnitude da carência é de 23%. Entre crianças pré-escolares, estima-se que, cerca de 273 milhões sejam acometidos, equivalente a 43% em todo o mundo (STEVENS et al., 2013).

Quanto à definição da anemia, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina (Hb) no sangue está abaixo dos níveis considerados normais para o sexo, faixa etária, estado fisiológico e altitude (WHO, 2001).

Em 2013, análise sistemática de 257 bases de dados com representatividade populacional sobre hemoglobina e anemia oriundos de 107 países (STEVENS et al., 2013) revelou que a tendência de declínio da anemia tem se mostrado extremamente lenta, caindo de 33% para 29% nas últimas duas décadas (1995-2011) [MASON et al., 2013], tendo sido observado inclusive que em algumas regiões da África do Sul - que abrange países como Angola, República Democrática do Congo e Tanzania – pode ter ocorrido uma redução da condição de hemoglobina entre as crianças, nesse período.

Em relação à deficiência de micronutrientes, não há estimativas globais nem nacionais, razão pela qual a anemia é utilizada como um desfecho aproximado não somente para a deficiência de ferro (DF), mas também para as demais deficiências. O estado nutricional de micronutrientes em crianças pequenas de países em desenvolvimento, em geral, é pouco caracterizado e estudado mesmo conhecendo seu papel fundamental na sobrevivência infantil.

Dentre as deficiências de micronutrientes mais prevalentes destacam-se a de ferro e de vitamina A, particularmente em países de baixa e média renda (BLACK et al., 2008).

As dietas predominantemente baseadas em alimentos de origem vegetal geralmente fornecem quantidades insuficientes de vitamina A, zinco e ferro, para atender às recomendações nutricionais. A inclusão de alimentos de origem animal que podem preencher

essa diferença de nutrientes aumenta o custo e, muitas vezes, é inacessível para os mais pobres (WHO, 2005).

A vitamina A é necessária em lactentes e crianças para sustentar o rápido crescimento e combater infecções (OMS, 2016). Em relação ao zinco, até o momento, nenhuma estimativa direta de sua deficiência, que seja do nosso conhecimento, está disponível para crianças menores de cinco anos, mas as ingestões inadequadas de zinco dietético são extremamente comuns, especialmente na África Subsaariana e no Sul da Ásia (SANGHVI et al., 2007).

Estima-se que 190 milhões, equivalente a 29% das crianças em idade pré-escolar de países de baixa e média renda, sejam afetadas pela deficiência de vitamina A (WHO, 2009a). A maior prevalência da doença ocorre na África subsaariana (48%) e no sul da Ásia (44%) entre as crianças menores de cinco anos (STEVENS et al., 2015).

Os lactentes e as crianças pequenas representam os grupos mais vulneráveis à deficiência de micronutrientes, dado a alta demanda de vitaminas e minerais necessárias para promover o crescimento e desenvolvimento adequados (WHO, 2001).

1.2 MAGNITUDE E DISTRIBUIÇÃO DA ANEMIA NO BRASIL

Estudos populacionais conduzidos no Estado do Acre, região Norte do país tem verificado prevalências de anemia com patamares elevados, que vão de 30,6% a 52% em crianças menores de cinco anos (CASTRO et al., 2011; De SOUZA et al., 2012). Esses percentuais são semelhantes ao observado em outras regiões do país na mesma faixa etária (ASSUNÇÃO et al., 2007; GONDIM et al., 2012) e ao identificado em metanálise conduzida por VIEIRA e FERREIRA (2010) cujas prevalências variaram de 40% - em inquéritos de base populacional, 60,2% em crianças assistidas por centros de saúde – alcançando 66,5% das populações em iniquidades sociais (indígenas, favelas e assentamentos rurais).

Estudo transversal com 2.715 crianças, entre 6 e 12 meses de idade atendidas em unidades básicas de saúde de 12 municípios pertencentes às cinco regiões do Brasil, encontrou uma prevalência média de anemia de 65,4% (SPINELLI et al., 2005). Em Goiânia, HADLER et al. (2008) encontraram prevalência inicial de 56,1% em crianças de 6 a 14 meses.

GARCIA et al. (2011), em estudo transversal com 164 crianças domiciliadas em área urbana de município no interior do Estado do Acre, constataram uma prevalência de anemia de 40% entre crianças de 6-24 meses. Por sua vez, CASTRO et al. (2011) identificaram que

50,1% de crianças de mesma faixa etária de dois municípios acreanos estavam anêmicas. Também no Estado do Acre, em inquérito realizado em Jordão identificou-se alta proporção desta carência que atingiu 75% das crianças entre 6-24 meses (OLIVEIRA et al., 2011).

O primeiro inquérito nacional da PNDS/2006 incluindo dados da avaliação de anemia em crianças e mulheres (BRASIL, 2009) utilizou amostras sanguíneas obtidas em papel filtro, uma metodologia pouco comum no país, que foi destacada pelos estudiosos na área como passível de várias limitações logísticas, devido sua alta sensibilidade ao calor e umidade. Os achados dessa pesquisa apontam prevalência de anemia de 20,9% em crianças de 6 a 59 meses, sendo os maiores percentuais observados no Nordeste (25,5%), Sudeste (22,6%) e Sul (21,5%) e para crianças na faixa etária de 6 a 23 meses (24,1%). As prevalências mais baixas foram observadas na região Norte (10,4%) e na região Centro-Oeste (11,0%). Esses resultados divergem daqueles observados em estudos regionais de base populacional que utilizaram métodos de punctura digital ou venopunção para o diagnóstico de anemia.

1.3 CAUSAS DA ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES EM CRIANÇAS

Entre os determinantes causais da anemia em crianças identificados na literatura, incluem-se: (a) distais: pior condição socioeconômica, baixo nível de escolaridade dos pais, inscrição em programas de transferência de renda, ausência de bens e acesso a serviços no domicílio, precárias condições de saneamento e maior número de crianças menores de cinco anos no domicílio; (b) intermediários: características nutricionais e de saúde inadequadas da mãe, falta de acesso aos serviços de saúde, tais como suplementação de ferro durante a gestação; (c) proximais: características ao nascimento (baixo peso ao nascer, clampeamento precoce do cordão umbilical), morbidades, estado nutricional alterado e práticas alimentares infantis inadequadas (baixa mediana de aleitamento materno exclusivo, introdução precoce e inadequada da alimentação complementar, baixa quantidade de ferro consumida e biodisponível), precário acesso a alimentos fortificados e baixa adesão à suplementação com ferro (OSÓRIO, 2002; ZIMMERMANN e HURRELL, 2007; CASTRO et al., 2011).

Inúmeras evidências têm demonstrado que a anemia é socialmente modelada pela educação, riqueza, ocupação e residência, sendo considerada, portanto, um marcador de desvantagem socioeconômica, com os mais pobres e menos instruídos sendo os mais

susceptíveis a estarem anêmicos e sofrer com suas consequências (NGNIE-TETA et al., 2009).

Em termos mundiais, é bem conhecido que metade dos casos de anemia está associada à DF (WHO, 2008), sobretudo, devido à baixa ingestão e biodisponibilidade do ferro da dieta. Por essa razão, as prevalências da anemia têm sido, muitas vezes, utilizadas como *proxy* da DF. Contudo, há distintos fatores considerados na etiologia desse desfecho como malária, infecções, exposição a condições ambientais, socioeconômicas adversas e deficiência de outros micronutrientes (vitamina A, folato, cobre e B₁₂). As hemoglobinopatias genéticas são também causas consideradas, porém menos frequentes (WHO, 2001).

Estima-se que a prevalência de DF seja 2,5 vezes maior que a prevalência de anemia em crianças menores de 2 anos, isso significa 4 bilhões de indivíduos com este problema, configurando a DF uma prioridade ainda maior. Por sua vez, a anemia por DF é a carência nutricional de maior amplitude no mundo, afetando 24,8% da população mundial quase 1,7 bilhões de indivíduos (WHO, 2008).

O ferro é um mineral necessário para transportar oxigênio na hemoglobina, entre outras funções metabólicas importantes. Devido à alta demanda desse mineral no período de crescimento e desenvolvimento infantil, associado a baixas reservas corporais nos primeiros anos de vida e a condicionantes de sua biodisponibilidade da dieta, é um dos micronutrientes com maior dificuldade para alcance das recomendações nutricionais apenas pela alimentação (WHO, 2002).

A deficiência de ferro pode resultar de ingestão ou absorção inadequada de ferro dietético, aumento da necessidade em períodos de crescimento ou infecção por helmintos intestinais, como esquistossomose ou infestação de ancilostomíase, em áreas endêmicas desses parasitas, entre outras causas de infecção (CARDOSO, 2012).

A DF é a primeira de três fases consecutivas da anemia, que ocorre como resultado de um longo período de balanço negativo de ferro. A princípio, as formas de reservas de ferro corporal, ferritina e hemossiderina diminuem, permanecendo normais os níveis de hematócrito e de hemoglobina. Se o balanço de nível sérico de ferro continuar negativo, sua capacidade de ligação com transportadores como a transferrina sérica aumenta resultando em queda da percentagem de saturação do ferro na transferrina. Nesse segundo estágio conhecido como deficiência de ferro sem anemia observa-se ausência ou diminuição do ferro circulante, leve decréscimo na circulação de hemoglobina, mas sem prejuízos na síntese de hemoglobina. O último estágio caracteriza-se como o estabelecimento da anemia ferropriva, na qual não há

estoques de ferro e ferro circulante, com a medula produzindo hemácias microcíticas e hipocrômicas, caracterizando a anemia (WHO, 2001).

Ainda que as deficiências de micronutrientes possam ocorrer isoladamente, elas comumente coexistem no mesmo indivíduo, sendo por isso necessário considerar as interações metabólicas que ocorrem entre elas (DAS et al., 2013). É reconhecida a interação entre o metabolismo do ferro, da vitamina A e do zinco, pois a deficiência de um destes nutrientes pode prejudicar tanto a utilização dos demais pelo organismo humano como dificultar o transporte do ferro (ALLEN et al., 2009).

Entre as crianças brasileiras menores de dois anos também tem sido documentado que a DF é a principal causa de anemia (HADLER et al., 2008; CARVALHO et al., 2010), contudo a contribuição da deficiência de outros micronutrientes tem sido considerada em estudos recentes de distintas regiões brasileiras (CASTRO et al., 2009; BORTOLINI e VITOLO, 2010), confirmando as evidências internacionais registradas entre crianças de 6 meses a 11 anos do México (VILLALPANDO et al., 2006), de 6 – 12,9 anos da Tailândia (THURLOW et al., 2005) e entre escolares de 5 – 12 anos da Colômbia (ARSENAULT et al., 2009).

A vitamina A (VA), por exemplo, pode interferir em várias fases do metabolismo do ferro, incluindo modulação da eritropoiese, síntese da eritropoietina e a liberação de ferro dos estoques de ferritina (HURRELL e EGLI, 2010). Ensaio clínico randomizado duplo cego mostrou que crianças suplementadas com vitamina A tiveram impacto significativo nos indicadores do estado nutricional de ferro e incremento da hemoglobina. Houve uma redução de 22% da anemia por deficiência de ferro (ADF) nas crianças alocadas no grupo da vitamina A em comparação àquelas do grupo placebo, que tiveram redução de apenas 2,3% da ADF (Al-MEKHLAFI et al., 2014).

Embora existam fortes evidências da associação entre vitamina A e ferro os mecanismos para explicá-la ainda são desconhecidos, entretanto alguns autores como ZIMMERMANN et al. (2006) atribuem essa interação a três aspectos, são eles: 1) Melhora da absorção e/ou metabolismo do Fe, com a mobilização do ferro armazenado no tecido hepático para a medula óssea; 2) Modulação direta da eritropoiese beneficiando a produção de eritropoietina e prolongando a longevidade dos eritrócitos; e (3) Aumento da resistência à infecção e, por conseguinte, redução da anemia secundária à infecção.

No que se refere ao metabolismo do ferro, supõe-se que a vitamina A contribui na mobilização do ferro armazenado e aumento da utilização desse ferro para formação de

hemoglobina, reduzindo os estoques de ferro e então desencadeando aumento na absorção desse mineral (ZIMMERMANN et al., 2006).

A respeito da eritropoiese, a vitamina A previne anemia porque na ausência dessa vitamina o ferro ficaria aprisionado no fígado e a anemia ocorreria apesar dos elevados estoques naquele órgão (STAAB et al., 1984). Os mecanismos fisiológicos referentes a esse aprisionamento ainda permanecem a serem investigados. A VA aumenta a biodisponibilidade do ferro sérico para hematopoiese, estimulando a síntese de transferrina e mantendo os níveis de ferro adequados no plasma suprindo diferentes tecidos (MEJÍA e CHEW, 1988). A relação inversa também ocorre, estudos experimentais indicaram que, em casos de DF, a vitamina A fica retida no fígado e, portanto, pode tornar-se menos acessível a outros tecidos e órgãos (OLIVEIRA et al., 2008).

Concernente à infecção, acredita-se que a ligação entre vitamina A e ferro se dá em razão de ambos serem transportados por proteínas negativas de fase aguda, RBP (proteína de ligação do retinol) e transferrina, cuja síntese é deprimida na presença de infecção. Dessa forma, com baixas concentrações de retinol, a infecção seria mais facilmente instalada e haveria acúmulo de ferro no fígado, causando anemia. Com a suplementação dessa vitamina é esperado que a infecção seja suprimida e que haja estímulo na síntese de transferrina e RBP, liberando o ferro e o retinol do fígado (THURNHAM, 1993).

Acerca da interação entre zinco e ferro, evidências não conclusivas indicam que altas concentrações de ferro podem afetar negativamente a absorção de zinco, principalmente quando esses minerais são administrados em solução, o que não ocorre quando são consumidos na dieta (PEDRAZA et al., 2013). Sabe-se que o zinco é necessário para a síntese hepática e para a secreção da proteína transportadora da vitamina A (CHRISTIAN e WEST, 1998). Sua deficiência está vinculada ao comprometimento do sistema imune e aumento do risco de anemia secundária a infecções como diarreia (OLIVARES et al., 2007).

Um fator decisivo para a ocorrência da anemia é a interrupção precoce do aleitamento materno exclusivo e ingestão inadequada de ferro na alimentação complementar, que reflete num menor consumo e absorção desse mineral (WHO, 2001; BALARAJAN et al., 2011).

Apesar dos avanços observados nas práticas de aleitamento materno no Brasil nos últimos anos, os indicadores de amamentação estão distantes das metas preconizadas pela OMS e MS, sobretudo, ao se considerar que as práticas de aleitamento são altamente responsivas à intervenções nos serviços de saúde, comunidades e no ambiente doméstico.

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) de 2006 mostrou que a prática da amamentação tem progredido no Brasil, especialmente em relação à duração total da amamentação. A PNDS observou que a duração mediana do aleitamento era de 7,3 meses, em 1996, 10 anos depois, esse valor teve um incremento de quatro meses, aumentando para 11,3 meses (BRASIL, 2009). Entretanto, em que pese os enormes esforços feitos no País, o aleitamento materno exclusivo (AME) continua sendo uma prática pouco frequente e de muito curta duração. Exemplo disso é que, na I Pesquisa da Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e no Distrito Federal, em 1999 (I PPAM, 1999), a prevalência do AME aumentou apenas 14,3% [de 26,7% (BRASIL, 2001) para 41% (II PPAM; BRASIL, 2009)]. Também é baixo o percentual de amamentação exclusiva até os 5 meses (14%, BRASIL, 2009).

Quanto à alimentação complementar, alguns indicadores mostram que ainda há problemas decorrentes de uma alimentação inadequada entre as crianças brasileiras, contribuindo para o aporte insuficiente de micronutrientes e a manutenção de altas prevalências de anemia encontradas em nosso país.

Dados da PNDS de 2006 apontam um padrão de alimentação complementar das crianças brasileiras aquém do recomendado, com introdução de alimentos semissólidos de baixo valor nutricional em idades muito precoces (47,1% das crianças menores de cinco meses já faziam uso de mamadeira) e retardo na introdução de grupos alimentares importantes: 37% das crianças de 6 a 11 meses não consumiam diariamente frutas e verduras; bem como, 47% e 83% das crianças nessa faixa etária não consumiam feijão e carne, respectivamente. Entre as crianças menores de cinco meses, 47,1% já faziam uso de mamadeira. Adicionalmente, 30% das crianças entre o quarto e o quinto mês estavam completamente desmamadas e entre as que tinham até 12 meses de idade, menos da metade (47,5%) ainda estavam em amamentação (BRASIL, 2009).

As práticas alimentares inadequadas nos primeiros anos de vida estão intimamente relacionadas à morbimortalidade de crianças, representada por doenças infecciosas, afecções respiratórias, desnutrição, excesso de peso e carências específicas de micronutrientes como de ferro, zinco e vitamina A (BRASIL, 2014a).

1.4 CONSEQUÊNCIAS DA ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO EM CRIANÇAS

A anemia é considerada um indicador tanto de má nutrição quanto de pior saúde (WHO, 2008). Evidências revelam sua associação a uma maior morbimortalidade perinatal, neonatal e infantil. Estima-se que a anemia contribua para 591.000 mortes perinatais por ano em todo o mundo (EZZATI et al., 2004). Como já exposto, a OMS considera a DF como a causa primária da anemia, muitas vezes referindo-se aos efeitos dessas carências nutricionais como sinônimos, procedimento também adotado na presente tese.

Grande parte do conhecimento referente às consequências da anemia para a saúde provém de estudos transversais, de caso-controle e prospectivos que analisam a associação entre anemia ou hemoglobina nos desfechos de saúde, tais como a mortalidade perinatal e os resultados cognitivos, com muita das evidências relacionadas especificamente à anemia ferropriva. Dessa forma, o papel causal e a fração atribuível da anemia para vários resultados, embora altamente sugestivos, permanecem a ser completados (ALLEN, 2000).

As principais consequências da anemia referenciadas na literatura são: sonolência, irritação, redução da interação social, alterações comportamentais (GRANTHAM-MCGREGOR e BAKER-HENNINGHAM, 2010), disfunções em pele e mucosas com prejuízo nos sistemas imune e digestivo e comprometimento do crescimento (LOZOFF, 1998; GUNNARSSON, 2005). Outros efeitos da ADF incluem danos ao desenvolvimento neuropsicomotor infantil como déficits de aprendizagem e memória que quando incidem nos períodos pré e pós-natais críticos de desenvolvimento do cérebro são difíceis de reverter, podendo persistir até a idade adulta (BEARD et al., 2008; RADLOWSKI e JOHNSON, 2013; TOFAIL et al., 2013).

Sobre os efeitos cognitivos da anemia em diferentes fases da vida, estudo realizado por LOZOFF et al. (2000), em estudo de coorte nos primeiros anos de vida para determinar os efeitos a longo prazo da DF, observou que adolescentes da Costa Rica que tiveram DF crônica e grave na infância apresentaram pontuações inferiores em escalas de funcionamento mental e motor, dez anos depois do tratamento com ferro. Após controle de alguns fatores (sexo, quociente de inteligência materno e escores de avaliação do desenvolvimento), as diferenças permaneceram estatisticamente significantes no desempenho motor, em leitura, escrita e aritmética, e em alguns processos cognitivos como memória espacial, recordação seletiva,

além de apresentarem maiores percentuais de reprovação escolar (26% *versus* 12%) e necessidade de educação especial ou tutoria (21% *versus* 7%).

Outro estudo de coorte, conduzido por LOZOFF et al. (2010), comparou lactentes chilenos com e sem anemia por DF, de 6-12 meses de idade, que foram suplementados com ferro oral e distribuídos aleatoriamente para um ano de acompanhamento ou intervenção. Os bebês do grupo intervenção (GI) receberam visitas domiciliares semanais que incluiu um programa para promover o desenvolvimento da criança, com duração de 1h. Os bebês do grupo de vigilância (GV) ou acompanhamento foram visitados, semanalmente, e as informações sobre consumo de ferro, alimentação e saúde foram registradas. Os psicólogos, que desconheciam o estado nutricional de ferro e a intervenção, avaliaram o desenvolvimento cognitivo, motor e sócio-emocional dos bebês (Escala de Bayley) no início, meio e final do estudo. Evidenciou-se que os bebês com ADF, independentemente da idade de recrutamento, foram classificados como de menor reação positiva em relação ao comportamento socio-emocional, na linha de base. Os bebês com ADF, que receberam intervenção, tiveram trajetórias de desenvolvimento cognitivo comparáveis às dos bebês não-anêmicos, nos grupos de intervenção e de acompanhamento, todavia, permaneceram diferenças no comportamento social-emocional, entre crianças com e sem anemia por DF.

Em estudo de coorte com 60 crianças chilenas acompanhadas ao longo de 10 anos, constatou-se que crianças com anemia ferropriva na infância apresentaram padrões de resposta ao cortisol alterados quando submetidos ao estresse de punção venosa (FELT et al., 2012).

Dentre os impactos funcionais da DF e as repercussões econômicas estimadas, um dos principais campos amplamente investigados incluem a capacidade de trabalho dos adultos e a habilidade cognitiva das crianças.

Em relação à capacidade de trabalho, o papel do ferro no transporte de oxigênio para os músculos e outros tecidos e seu papel em outras vias metabólicas, mostram a via direta pela qual a DF pode reduzir a capacidade de trabalho aeróbio e que tem sido apoiada por ensaios de campo randomizados sobre suplementação de ferro e produtividade de trabalho nos países em desenvolvimento, incluindo plantação de borracha entre trabalhadores da Indonésia e mulheres trabalhadoras de algodão na China. Para HORTON e ROSS (2003), em países nos quais o trabalho físico é mais prevalente, a redução do desempenho no trabalho devido à anemia tem consequências econômicas substanciais.

A respeito do desenvolvimento cognitivo, embora estudos observacionais tenham relatado associações entre ADF e baixo desenvolvimento cognitivo e motor, a evidência de ensaios randomizados é inconclusiva (GRANTHAM-MCGREGOR e ANI, 2001). Na tentativa de quantificar esta associação, uma meta-análise de cinco estudos estimou que um aumento de 10 g /L na hemoglobina foi associado com um aumento de 1,73 (IC 95%: 1,04-2,41) nos pontos de quociente de inteligência (QI) (EZZATI et al., 2004).

No que concerne aos efeitos combinados de deficiências múltiplas de vitaminas e minerais, no período crítico dos dois anos de idade, sabe-se que estes não se limitam apenas aos parâmetros de saúde, mas cooperam para reduzida capacidade física de trabalho e produtividade, o que possivelmente contribui para a transmissão intergeracional da pobreza e perdas econômicas significativas (LOZOFF, 2007; PASRICHA et al., 2013).

Publicações importantes têm reforçado o significativo papel da nutrição intra-uterina adequada, bem como nos primeiros dois anos de vida, denominados “1000 dias”, para a formação do capital humano (VICTORA et al., 2008). As tentativas de quantificar a carga econômica da deficiência de ferro têm se concentrado na perda de produtividade do trabalho em adultos e efeito cognitivo em crianças. O valor mediano das perdas físicas e cognitivas associadas à anemia e deficiência de ferro tem sido estimado em US\$ 3.64 *per capita*, ou 0,81% do produto interno bruto (PIB) em países em desenvolvimento selecionados (HORTON e ROSS, 2007).

Embora essas estimativas devam ser interpretadas com cautela, elas dão uma idéia das consequências econômicas da anemia e da deficiência de ferro. O efeito agregado de pequenas perdas individuais, especialmente em economias em desenvolvimento em que o trabalho físico é dominante, acumula bilhões de dólares em capital, por exemplo, no sul da Ásia, a perda de produtividade é estimada em US\$ 4,2 bilhões anualmente (HORTON e ROSS, 2003)

Cerca de 200 milhões de crianças menores de cinco anos nos países de baixa e média renda não têm atingido todo o seu potencial de desenvolvimento. Essa perda corresponde a 20% da causa de baixa renda entre adultos o que influencia o desenvolvimento de um país (GRANTHAM-MCGREGOR et al., 2007). Entre os principais fatores de riscos modificáveis onde há a urgente necessidade de intervenção para reverter o prejuízo substancial no desenvolvimento e potencial humano, destaca-se anemia ferropriva (WALKER et al., 2007).

Quanto às repercussões da anemia na capacidade de trabalho, indivíduos com ADF, dada à ineficiência no transporte de oxigênio para suportar atividades extenuantes de longa duração, têm sua capacidade física diminuída.

Os efeitos combinados de múltiplas deficiências de vitaminas e minerais durante o período crítico desde a pré-concepção até os 23 meses de idade podem também estar associados ao aumento da mortalidade e morbidade neonatal (LOZOFF, 2007), levando a conseqüências prejudiciais ao longo da vida.

Estima-se que carências nutricionais relacionam-se à expressiva perda de anos de vida saudáveis. Segundo os dados de mortalidade da OMS, cerca de 0,8 milhões de mortes por ano (1,5% do total) podem ser atribuídas à deficiência de ferro e um número similar à deficiência de vitamina A. Em termos de perda de vida saudável, expresso em anos de vida ajustados por incapacidade (DALY), a anemia ferropriva resulta em 25 milhões de DALYs perdidos (2,4% do total mundial) e a deficiência de vitamina A em 18 milhões de DALYs perdidos (1,8% do total) (WHO, 2009b).

Adicionalmente, a deficiência de ferro foi apontada pela OMS como um dos dez principais fatores de risco que mais contribuem para a diminuição da qualidade e expectativa de vida no mundo, tanto em países em desenvolvimento com alta ou baixa taxa de mortalidade, quanto em países desenvolvidos (EZZATI et al., 2002).

Duas séries sobre nutrição materno-infantil em países de baixa e média renda foram publicadas na revista *Lancet* (BLACK et al., 2008; 2013), e a edição mais recente aponta que, nos países de baixa e média renda com altas prevalências de anemia, intervenções em larga escala que forneçam um adicional de ferro à dieta - tanto por suplementação convencional quanto pela fortificação com micronutrientes - são fundamentais na prevenção de deficiências de micronutrientes e melhores crescimento e neurodesenvolvimento de crianças, o que ratifica a importância da oferta de micronutrientes nessa etapa da vida.

1.5 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA ANEMIA E DF NA INFÂNCIA

1.5.1 No mundo

Embora diferentes estratégias tenham sido adotadas na prevenção e controle da anemia, DF e de outros micronutrientes em termos mundiais, poucas se mostraram exitosas em mitigar sua frequência (WHO, 2011a). As intervenções globalmente conhecidas e adotadas pelos países são: educação nutricional, fortificação de alimentos e suplementação com ferro e/ou outros micronutrientes, onde a prevalência de anemia ferropriva é superior a 20% (WHO, 2001; WHO, 2011a).

MANSON et al. (2014), em estudo sobre “Os primeiros 500 dias: políticas de apoio a nutrição materna” endossam que a suplementação com ferro é uma das intervenções básicas prioritárias, baseadas em evidências de programas em larga escala, para a melhoria da nutrição do binômio mãe-filho nos países em desenvolvimento, onde as mulheres já entram na gravidez com baixos estoques do mineral. Entretanto, apesar do conhecido potencial, sua efetividade em termos de saúde pública tem produzido resultados desanimadores, devido a dificuldades de distribuição, monitoramento e adesão. A literatura ratifica a necessidade de melhorias em todas as etapas de abastecimento e logística do insumo e, sobretudo, apoio e aconselhamento às mães quanto à continuidade do tratamento.

Ao se comparar com outras intervenções, a fortificação de alimentos pode apresentar custo-benefício favorável se os alimentos enriquecidos forem regularmente consumidos, mantendo reservas corporais constantes (SERDULA, 2010). De acordo com o “Center for Disease Control and Prevention” (CDC, 2014), 31% da população mundial, percentual equivalente a 2,2 bilhões de pessoas, tem acesso a farinha de trigo enriquecida com, pelo menos, ferro ou ácido fólico. Atualmente, 80 países exigem a fortificação da farinha de trigo industrial com ferro e ácido fólico, exceto Austrália, que não inclui ferro e Congo, Venezuela, Reino Unido e as Filipinas, que não incluem ácido fólico (FOOD FORTIFICATION INITIATIVE, 2014).

GERA et al. (2012), em revisão sistemática de 60 ensaios clínicos randomizados e quase-experimental, identificaram que a fortificação da farinha com ferro produz um aumento significativo na hemoglobina (0,42g/dL; IC95%: 0,28-0,56), ferritina sérica (1,36 g/dL;

IC95%: 1,23-1,52) e tem impacto na redução da anemia (RR: 0,59; IC95%: 0,48 – 0,71) e DF [Risco Relativo (RR): 0,48; IC95%: 0,38 – 0,62]. Todavia, o estudo não mostrou efeito nas concentrações séricas de zinco, na infecção, crescimento físico e desenvolvimento neuromotor.

Resultados favoráveis também são apontados para a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico. Revisão sistemática conduzida por CASTILLO-LANCELOTTI et al. (2013) avaliou 27 estudos de países de alta e média renda e observou declínio na prevalência de defeitos do tubo neural (DTN) de neonatos em 15 deles, resultante da fortificação. As maiores quedas foram observadas na Costa Rica (58%), Chile (55%), Argentina (49,7%) e Canadá (49%). Resultados positivos da fortificação de farinha com ferro e ácido fólico na diminuição dos DTN também foram observados nos Estados Unidos da América (EUA) (30%) e África do Sul (42%) [ZIMMERMAN, 2011].

Apesar dos resultados satisfatórios nos estudos levantados, BLENCOWE et al. (2010) trazem à tona que a efetividade da fortificação com ácido fólico em países de baixa renda ainda não é clara e apresenta desafios diversos. Na Guatemala, por exemplo, observou-se que o impacto da fortificação de farinha de trigo com ferro e ácido fólico foi limitado em alcançar os mais pobres, indígenas ou que residiam na área rural porque os alimentos fortificados não eram acessíveis a esses grupos (IMHOFF-KUNSCH et al., 2007), justamente os que possuem maior carga de deficiências nutricionais.

1.5.2 No Brasil

No Brasil, desde 1999 há um “Compromisso para Redução da Anemia”, assinado por vários signatários, entre eles representantes da indústria de trigo e milho. Atualmente, o governo tem adotado três estratégias de prevenção e controle da anemia, a saber: a educação nutricional, a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho, e a suplementação de ferro para grupos vulneráveis e, mais recentemente, a estratégia de fortificação com múltiplos micronutrientes.

- Educação nutricional

A educação alimentar fundamenta-se nas diretrizes dos “Dez passos da alimentação saudável para crianças menores de dois anos” e da Estratégia Nacional para Promoção da

Alimentação Complementar Saudável (ENPACS). Em 2013, o ENPACS integrou-se à Rede Amamenta Brasil, sendo instituída a “Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil”, por meio da Portaria nº 1.920/2013 (BRASIL, 2013a). Os dados atuais de aleitamento materno e introdução da alimentação complementar reforçam a importância dessa estratégia, que fomenta a utilização do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) e consequentemente, pode ajudar no melhor delineamento e avaliação das ações nos territórios.

Essa fusão, na visão de especialistas, era necessária, visto que ambas as estratégias tinham como foco a saúde materno-infantil, contudo, atuavam dissociadas. Além disso, foi uma demanda dos próprios profissionais de saúde visando fortalecer e qualificar as ações de promoção do aleitamento materno e da alimentação complementar para crianças menores de dois anos assistidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Contudo, é importante considerar, segundo alguns estudiosos, que mesmo com a ingestão de alimentos fontes de ferro natural e/ou fortificados é difícil atingir a quantidade recomendada para atender à necessidade dos lactentes. Em razão disso, seria de fundamental importância a suplementação profilática com ferro, múltiplos micronutrientes ou fortificação de alimentos, a fim de atender a demanda do mineral e garantir o desenvolvimento adequado das crianças menores de dois anos.

Em 2012, a “Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil” começou a ser implantada em Rio Branco, de forma lenta e gradativa. Até 2013, ano de finalização de nossa investigação, apenas seis unidades de saúde haviam sido treinadas e aguardavam certificação da estratégia mencionada. Ressalta-se que todas as unidades de saúde incluídas em nosso estudo estavam aguardando treinamento e certificação pelo referido programa, no período da realização do estudo.

- Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF)

O Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF), criado por meio da Portaria nº 730, inicialmente consistia na suplementação medicamentosa de ferro para crianças de 6 a 18 meses de idade, gestantes a partir da 20ª semana e mulheres até o 3º mês pós-parto. O PNSF estabeleceu a suplementação de 25mg de ferro elementar uma vez por semana. Contudo, sempre houve divergências na literatura científica acerca dos melhores esquemas de suplementação (diário ou semanal) ou sobre a dose profilática de ferro elementar recomendada na prevenção da anemia (BRASIL, 2005).

Apesar dos esforços empreendidos nesta estratégia, o programa brasileiro tem sido considerado pouco efetivo (BORTOLINI e VITOLO, 2007) embora haja alguns resultados satisfatórios em relação à sua efetividade (STULBACH, 2009). A baixa adesão da suplementação com ferro tem sido atribuída à combinação de diversos fatores: sensoriais como gosto desagradável; efeitos colaterais, como por exemplo, escurecimento dos dentes e fezes, sintomas gastrointestinais (diarreia ou obstipação e desconforto abdominal), e falta de orientação às mães ou cuidadores (MORA, 2002; BORTOLINI e VITOLO, 2007). Dentre as questões logísticas que limitam a efetividade do programa, destacam-se: a capacidade restrita de produção para atender em nível nacional, frágil articulação dos entes federados, descontinuidade da entrega de suplementos por produção centralizada, alta rotatividade de seus coordenadores, desvio de finalidade, e sobretudo, a falta de avaliação e monitorização periódica do programa.

CEMBRANEL et al. (2013), em metanálise sobre “Efetividade da suplementação de sulfato ferroso na prevenção da anemia em crianças”, relataram que independentemente da dose e do tempo de suplementação, o esquema diário de sulfato ferroso mostrou-se mais efetivo do que doses semanais na melhoria dos níveis de hemoglobina. Contudo, mesmo com doses diárias não houve efeito da suplementação na redução da prevalência de anemia, embora tenha havido melhoria nas médias de hemoglobina; e a administração conjunta com outros micronutrientes não trouxe benefícios adicionais em comparação com a administração exclusiva do suplemento.

Ensaio de campo randomizado, conduzido em crianças de unidade básicas do Rio de Janeiro, comparando os dois tipos de suplementação identificou que apenas o esquema diário foi efetivo em aumentar a concentração de hemoglobina (Hb) sérica e em reduzir o risco de anemia, com evidente efeito dose-resposta para média de Hb, não sendo observado nenhum efeito protetor do esquema semanal (ENGSTROM et al., 2008). Corroborando este achado o estudo de AZEREDO et al. (2010) reforça que a dosagem diária recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP (1mg de ferro/Kg de peso/dia) mostrou maior efetividade na prevenção da anemia em lactentes, em relação à dosagem utilizada pelo Ministério da Saúde (MS). Os autores endossam que a dosagem semanal recomendada pelo programa do governo brasileiro fosse reajustada para aumentar sua efetividade na prevenção de anemia em crianças atendidas em serviços públicos de saúde. Contrapondo-se aos estudos supracitados EICKMANN et al. (2008) observaram que a suplementação semanal de ferro foi efetiva,

elevando a hemoglobina dos lactentes da cidade de Recife com níveis iniciais de hemoglobina mais baixos.

Além do acúmulo de evidência acerca da fragilidade do esquema semanal, outro aspecto que dificultava a viabilidade do PNSF relacionava-se à centralização de produção e distribuição do sulfato ferroso, que culminava na descontinuidade da entrega do suplemento. Assim, em face destas questões e a fim de utilizar esquemas mais efetivos na prevenção de anemia entre lactentes, o PNSF em 2013 teve seu esquema de suplementação do ferro revisado, adotando a partir de então a conduta de suplementação diária de 1mg de ferro/Kg de peso/dia na faixa de 6 a 24 meses de idade, em concordância com as recomendações oficiais da SBP (2011). Houve mudança também na logística de compra do insumo que passou a ser responsabilidade municipal, pactuada na Comissão Intergestora Bipartite (CIB), descentralizando a compra deste insumo (BRASIL, 2013b).

Em Rio Branco, embora haja registros desde 2009 de repasse dos recursos para estruturação e implementação das ações de alimentação e nutrição no âmbito das secretarias estaduais e municipais de saúde, especialmente referente ao PNSF, essa área técnica funcionava em conjunto com a área técnica de saúde da mulher e da criança, o que dividia as suas prioridades. Somente em 2013, a referida área foi criada. De acordo com os relatos dos gerentes do PNSF, sempre houve muita perda do medicamento, sobretudo, devido à falta de monitoramento e controle de entrega. Em relação à implantação da Política Nacional de Suplementação do Ferro no município de Rio Branco, não há informação de quando esta se deu exatamente.

- Fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico

Por sua vez, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico foi efetivada a partir de junho de 2004, pela Resolução nº 344, de 13 de dezembro de 2002 (BRASIL, 2002), estabelecendo 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico para cada 100g das farinhas de trigo e de milho. Em 2017, essa resolução foi atualizada pela RDC 150/2017, que prevê quantidades mínimas de ferro e ácido fólico para cada uma das farinhas mencionadas. Com a RDC mais recente, os fabricantes são obrigados a enriquecer as farinhas de trigo e de milho com 4 a 9 mg de ferro e com 140 a 220 µg de ácido fólico para cada 100g de farinha. Além disso, também foram alteradas as listas de compostos de ferro permitidos, permanecendo somente o sulfato ferroso e o fumarato ferroso e suas formas encapsuladas.

Essas formas do ferro são as que apresentam maior biodisponibilidade, o que aumenta as chances de efetividade do programa (BRASIL, 2017).

É uma estratégia de saúde pública atrativa, pois amplia a disponibilidade de micronutrientes para todos os segmentos populacionais com a vantagem de não requerer mudanças nos padrões de consumo existentes.

A despeito de suas vantagens, no Brasil, a fortificação das farinhas com ferro na prevenção da anemia em pré-escolares tem sinalizado baixa efetividade. Estudo de avaliação do impacto da fortificação das farinhas com ferro, no sul do Brasil, com base em inquéritos (em 2004, 2005, 2006 e 2008), não observou efeito na concentração de hemoglobina em crianças urbanas menores de 6 anos, identificando inclusive um incremento na prevalência de anemia nos menores de 24 meses de idade (ASSUNÇÃO et al., 2012). A fortificação com ferro para crianças não tem se mostrado uma abordagem adequada porque não utiliza alimentos apropriados para bebês que, pelas características de suas dietas, têm baixo consumo de alimentos com farinha de trigo, sendo, portanto, necessário selecionar outros alimentos para fortificação, que estejam em consonância com os padrões de alimentação recomendados para essa faixa etária.

Acerca do impacto dessa estratégia para as crianças, é fundamental a condução de novos estudos que avaliem a efetividade da fortificação das farinhas nas diversas regiões brasileiras tendo em vista os distintos padrões de alimentação existentes nesse grupo. Além disso, ainda existem lacunas em relação à vigilância nacional e sobre ter um sistema de monitoramento com controle de qualidade do ferro utilizado na fortificação dessas farinhas. Apenas superando barreiras políticas, operacionais e técnicas poderá se fomentar a implementação efetiva dessa estratégia.

Diferente dos achados demonstrados para o segmento infantil, os estudos realizados com gestantes apresentam resultados animadores, sinalizando impacto do programa de fortificação com ferro na redução significativa da anemia principalmente nas regiões Nordeste (37% para 29%) e Norte (32% para 25%), onde as prevalências eram elevadas antes da fortificação (FUJIMORI et al., 2011). Outro estudo com gestantes no Piauí identificou melhoria nas médias de Hb e queda da anemia após a intervenção (SOUZA FILHO et al., 2011). Redução nas prevalências de espinha bífida e outros DTN após fortificação com ácido fólico também já foram registradas no Brasil (ORIOLI et al., 2011; FUJIMORI et al., 2013).

Em relação aos aspectos que possam estar influenciando a pouca efetividade da fortificação em grande escala nos países em desenvolvimento, incluem-se: falta de

monitoramento pelo governo acerca do processo de fortificação das farinhas pelas indústrias e o uso de compostos de Fe com baixa biodisponibilidade - que permitem maior período de armazenamento das farinhas em relação à utilização de outros compostos mais facilmente absorvíveis como o sulfato ferroso, mas que elevam os custos e podem causar alterações sensoriais nos alimentos (HURRELL et al., 2010).

Além dessas estratégias no campo da nutrição, nos últimos anos, o Brasil vem fortalecendo e intensificado as políticas voltadas para a saúde infantil por meio de ações intersetoriais integradas. Ciente que as iniquidades em saúde são produtos das disparidades sociais e econômicas, a política nacional tem tentado articular tais ações na tentativa de reduzir essas desigualdades; e contribuir para a diminuição da vulnerabilidade social das crianças mais pobres, o que impacta diretamente na ocorrência de carências nutricionais como a anemia.

O Brasil Carinhoso que integra o Plano Brasil sem Miséria foi uma dessas ações que teve como objetivo principal o combate à miséria na primeira infância (crianças de 0 a 6 anos) e se estabeleceu numa perspectiva de atenção integral à criança envolvendo aspectos do desenvolvimento infantil ligados à educação, saúde e renda (BRASIL, 2016). Outra estratégia que tem interface com a saúde da criança, embora com enfoque no binômio materno-infantil, é a Rede Cegonha que se configura como uma rede de cuidados que além de garantir à mulher uma atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério, entre outras ações, advoga para o crescimento e desenvolvimento saudáveis da criança. Essa estratégia alinhada às ações de alimentação e nutrição ajuda a prevenir a anemia, a DF e de outros micronutrientes (BRASIL, 2011).

Mais recentemente, no ano de 2015, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) por meio da Portaria nº 1.130, a qual sintetiza objetivamente os eixos de ações que compõem a atenção integral à saúde da criança. Dentre os eixos que a política engloba, destacam-se: aleitamento materno e alimentação complementar saudável; promoção e acompanhamento do crescimento e desenvolvimento integral; atenção a crianças com agravos prevalentes na infância e com doenças crônicas; atenção à saúde de crianças com deficiência ou em situações específicas e de vulnerabilidade; vigilância e prevenção do óbito infantil, fetal e materno. O documento identifica ainda estratégias para a articulação das ações e dos serviços de saúde, a fim de facilitar sua implementação pelas esferas estadual e municipal e pelos profissionais de saúde. Nesse

sentido, a PNAISC tem a Atenção Primária em Saúde (APS) coordenadora do cuidado à criança e ponto central e estratégico desse processo.

1.6 A FORTIFICAÇÃO COM MÚLTIPLOS MICRONUTRIENTES NA ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR

É cada vez mais crescente entre os pesquisadores de diversas partes do mundo o consenso de que a prevenção e o controle da anemia nutricional exigem o emprego de múltiplos micronutrientes, uma vez que é muito provável que uma criança que não ingira ferro suficiente também não consuma os outros micronutrientes necessários para o metabolismo do ferro, crescimento e desenvolvimento adequados (BORTOLINI e VITOLO, 2010). Isso é muito comum em crianças menores quando da transição do aleitamento materno exclusivo para a introdução da alimentação complementar e a da família (HADLER et al., 2008).

Estudo realizado em Goiânia endossa a possível influência de outros micronutrientes na etiologia da anemia. Em ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado, no início do estudo a prevalência de anemia entre os lactentes era de 56%. Ao final do estudo, após o tratamento, a prevalência de anemia foi menor entre os lactentes que receberam sulfato ferroso e ácido fólico (14%) do que naqueles que receberam somente sulfato ferroso (35%) [HADLER et al., 2008].

Apesar da existência das estratégias programáticas de suplementação e fortificação de alimentos, magnitudes expressivas de anemia são persistentemente publicadas em nosso meio. Também é elevada a proporção de coexistência de deficiência de micronutrientes entre crianças demonstrando que as intervenções nutricionais combinadas são cruciais no controle da anemia.

À luz dessas questões e em alternativa às intervenções tradicionais, em 2011, a OMS passou a recomendar a fortificação caseira com MNP como estratégia alternativa em programas de prevenção e controle da anemia e da deficiência de micronutrientes entre crianças de 6 a 23 meses em locais onde as prevalências são maiores ou iguais a 20%. Em 2016, a diretriz mais recente da OMS ampliou a faixa etária alvo da fortificação caseira para crianças de até 12 anos de idade, assim como, retirou o termo “caseira” substituindo por fortificação em ponto de uso, denotando a possibilidade de utilização em outros locais como abrigos, creches, além do ambiente domiciliar (WHO, 2016).

Essa estratégia utiliza sachês com uma mistura de vitaminas e minerais na forma de pó que pode ser facilmente acrescentado e misturado às preparações alimentares. Sua implantação deve ser somada a outros cuidados que integram as ações básicas de saúde como, por exemplo, educação nutricional acerca da alimentação saudável (WHO, 2011a). Ao aproveitar a funcionalidade dessas ações, as chances de êxito dessa estratégia são potencializadas.

A fortificação caseira, conhecida internacionalmente como *Sprinkles*®, “*Home Fortification*” ou “*point of use fortification*”, foi originalmente desenvolvida por Stanley Zlotkin - professor no Departamento de Pediatria e Ciências Nutricionais na Universidade de Toronto, e também pesquisador no *The Hospital for Sick Children*, no final da década de 90, como uma estratégia para combater deficiências de vitaminas e minerais, especialmente a anemia nutricional. Os *Sprinkles*® foram utilizados inicialmente entre crianças da Mongólia, e após o êxito obtido nesse país, teve seu uso difundido em todo o mundo (SEMBA, 2012). Os MNP foram criados para serem utilizados uma vez ao dia nas refeições semi-sólidas das crianças, por um período mínimo de dois meses, seguido de um período sem uso de 3-4 meses. A intervenção deve ser iniciada aos seis meses de idade ou simultânea à introdução da alimentação complementar (WHO, 2011a).

Conforme diretriz da OMS, a composição dos sachês deve conter minimamente ferro, de preferência o fumarato ferroso, vitamina A e zinco (WHO, 2011a). Nos sachês, o ferro é encapsulado em uma camada de lipídio para impedir sua interação com os alimentos e, conseqüentemente, modificação da textura e sabor destes (WHO, 2011a; ALLEN et al., 2009). Duas formulações foram desenvolvidas e são comumente utilizadas: (1) formulação para a prevenção da anemia nutricional com cinco micronutrientes e (2) formulação completa com 15 micronutrientes (ZLOTKIN et al., 2007).

Como os sachês são individuais e de fácil utilização podem ser consumidos em casa ou em outros locais, como por exemplo, creches e escolas (WHO, 2011a). Para o êxito dessa estratégia é indispensável o desenvolvimento de uma campanha abrangente de marketing social com materiais educativos e de comunicação que forneçam informações sobre as deficiências de micronutrientes. Este componente é conhecido como “*Behavior Change Communication (BCC)*”, que é uma estratégia de comunicação e marketing e tem sido muito efetivo em aumentar a percepção positiva das mães quanto a esta intervenção. Especialistas do *HF-TAG (Home Fortification Technical Advisory Group, 2011)* destacam que a BCC deve ser adaptada para cada contexto e que a contínua comunicação interpessoal por meio de

visitas domiciliares é indispensável para se alcançar alta cobertura e sustentar a adesão entre crianças (SIGHT AND LIFE, 2013).

Revisão sistemática e metanálise sobre o impacto da fortificação caseira com múltiplos micronutrientes sugeriu que esta é tão efetiva quanto à suplementação com o xarope de ferro, no entanto, é mais bem aceita devido a menores efeitos colaterais, sendo recomendada para a prevenção e o tratamento da anemia leve ou moderada. Quando usada em conjunto com atividades de aconselhamento nutricional, pode gerar ainda melhorias na qualidade da alimentação. Seu impacto pode reduzir o risco de DF e ADF à metade, sendo constatado efeito positivo também no desenvolvimento infantil e nos episódios de morbidades. No entanto, o efeito da fortificação caseira nos níveis plasmáticos de zinco e vitamina A não são convincentes. Igualmente ainda não são claros os efeitos dessa estratégia no perfil de crescimento e apenas um estudo avaliou o custo-efetividade dessa intervenção, sugerindo ser melhor quando comparado a outras estratégias (DEWEY et al., 2009). A revisão sistemática incluiu 16 estudos, sendo 5 de tratamento e 11 ensaios de prevenção.

DE-REGIL et al. (2011) em revisão sistemática publicada pela Cochrane mostraram que o uso dessa estratégia reduz em 31% a anemia (RR: 0,69; IC95%: 0,60-0,78) e em 51% a DF (RR 0,49; IC95%: 0,35-0,67) quando comparadas às crianças que receberam placebo ou não receberam intervenções, no período de um ano. Não houve efeito sobre o escore z de comprimento-para-idade. A diarreia foi referida apenas em cinco ensaios com diferentes definições impedindo a avaliação do efeito do MNP para este desfecho. A revisão incluiu oito ensaios, realizados em países de baixa renda na Ásia, África e Caribe. A qualidade geral das evidências de DF foi considerada alta, enquanto que para anemia, concentração de Hb e escore z de peso para idade foi moderada. Quanto à aceitabilidade, o uso de MNP teve boa aceitação pelos participantes do estudo, mas a adesão à intervenção foi variável e em vários estudos ela foi comparável à adesão alcançada para intervenções utilizando xaropes de ferro para lactentes e crianças pequenas.

A fortificação da alimentação complementar com micronutrientes tem sido considerada efetiva também na redução de morbidades, desfechos cognitivos (MANGER et al., 2008) e crescimento (RAMAKRISHNAN et al., 2004, 2009), embora os resultados para esse último desfecho ainda sejam inconclusivos. Em relação aos possíveis efeitos colaterais, é documentado que menos de 1% das crianças podem apresentar diarreia, no entanto não foi possível confirmar se o efeito causador realmente estava vinculado ao uso do produto, porque foi testado numa região com condições ambientais precárias. Um ponto forte dos MNP é que

estes podem ser utilizados concomitantemente a outras estratégias como: megadoses de vitamina A, alimentos fortificados e produtos formulados. Em áreas com malária, a recomendação é que o produto seja utilizado em conjunto com medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento da doença (HF-TAG, 2011).

Meta-análise de ensaios clínicos randomizados mostrou que a suplementação concomitante com múltiplos micronutrientes (MMN) é mais efetiva que a suplementação com um ou dois micronutrientes isolados. Segundo os autores intervenções com múltiplos micronutrientes resultam em pequena, porém, significativa melhoria na estatura (tamanho do efeito: 0,13; IC 95%: 0,05-0,21), peso (0,14; IC 95%: 0,02-0,25), na hemoglobina (0,39; IC95%: 0,25-0,53), no zinco sérico (0,23; IC95%: 0,18-0,43), no retinol sérico (0,33; IC95%: 0,05-0,61) e nos escores de desenvolvimento motor das crianças submetidas a tais intervenções. O uso dos suplementos de MMN reduziu o risco relativo para anemia em 49% (ALLEN et al., 2009).

1.6.1 Principais evidências publicadas após a recomendação da fortificação com múltiplos micronutrientes pela Organização Mundial de Saúde em 2011

Os estudos de fortificação com múltiplos micronutrientes têm apresentado resultados hematológicos consistentes, contudo, as informações sobre os desfechos funcionais de saúde, por exemplo, ganho de peso e morbidade ainda são escassas e inconclusivas. Revisão sistemática e metanálise atuais avaliando uma série de estudos confirmam a superioridade do impacto de alimentos fortificados com micronutrientes e ferro *versus* ferro isolado entre crianças. Comparando com alimentos não-fortificados, a fortificação com múltiplos micronutrientes e ferro aumenta os níveis de hemoglobina em 0,87g/dl (IC95%: 0,57-1,16; 8 estudos), reduz o risco de anemia em 57% (RR: 0,43, IC95%: 0,26-0,71) e aumenta os níveis séricos de vitamina A, mas não de zinco (EICHLER et al., 2012).

Os achados acima corroboram a revisão sistemática conduzida por BEST et al. (2011) que indica a fortificação com MNP como uma estratégia promissora que tem melhorado substancialmente a condição de micronutrientes e reduzido a prevalência de anemia. O estudo menciona efeitos positivos sobre a morbidade, crescimento e resultados cognitivos, mas destaca que os efeitos globais destes resultados foram ambíguos.

Revisão sistemática acerca da efetividade dos MNP sobre os desfechos de saúde (SALAM et al., 2013), que incluiu estudos com crianças entre 6 meses a 11 anos de idade,

endossa que o uso destes reduziu significativamente a prevalência de anemia em 34% (RR: 0,66; IC 95%:0,57-0,77), a anemia ferropriva em 57% (RR: 0,43; IC95%:0,35-0,52) e a deficiência de retinol em 21% (RR: 0,79; IC95%: 0,64- 0,98). Contudo, não apresentou melhorias estatisticamente significantes na ferritina sérica e na deficiência de zinco. Assim como as análises não mostraram impacto dos MNP na baixa estatura (RR: 0,92; IC95%:0,81-1,04), déficit de peso/estatura (RR: 1,13; IC95%: 0,91-1,40) e baixo peso (RR: 0,96, IC95%: 0,83-1,10), apesar de mostrar tendências favoráveis. Foi observada associação entre o uso de MNP e um aumento significativo da diarreia (RR: 1,04; IC95%:1,01-1,06). Os autores corroboram dos benefícios na melhoria da anemia, no entanto, ressaltam que a falta de impacto no crescimento e as evidências de aumento de diarreia requer uma análise cuidadosa antes de recomendar a intervenção para uso em larga escala.

Confirmando esses achados SOOFI et al. (2013), em estudo publicado na revista *Lancet*, conduziram ensaio randomizado em aglomerados de áreas urbanas e rurais do Paquistão avaliando duas formulações de micronutrientes em pó, com ou sem zinco, para crianças de 6-18 meses. Ao final do acompanhamento, observou-se menor risco de anemia e DF entre crianças suplementadas com MNP sem zinco (OR=0,20; IC95%: 0,11 – 0,36) e entre aquelas suplementadas MNP contendo zinco (OR= 0,25; IC95%: 0,14 – 0,44) comparado ao grupo controle (GC, não suplementadas). As crianças do grupo que receberam MNP sem zinco apresentaram um incremento de 0,31 cm no comprimento (IC95%: 0,03-0,59) e as que receberam MNP contendo zinco cresceram 0,56 cm (0,29 -0,84) comparadas ao GC. Contudo, o estudo registrou uma forte evidência do aumento da proporção de dias com diarreia ($p = 0,001$) e aumento da incidência de diarreia sanguinolenta ($p = 0,003$) nos dois grupos de intervenção. Assim, o estudo ratifica a efetividade dos MNP para redução da anemia por DF em crianças menores. No entanto, os autores destacam a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios dessa estratégia em populações com crianças desnutridas e com alta prevalência de diarreia antes de sua implantação.

Considerada uma estratégia inovadora a fortificação com MNP tem sido bem-sucedida em diferentes continentes, acumulando evidências de eficácia e efetividade, tendo sua importância reconhecida e documentada por diversos segmentos científicos (DEWEY et al., 2009; WHO, 2011a; DE-REGIL et al., 2011).

Por fim, o impacto da fortificação com múltiplos micronutrientes em pó transcende a dimensão da saúde, sendo considerada pelo Consenso de Copenhagen como uma das intervenções mais custo-efetivas para o desenvolvimento econômico de uma nação

(COPENHAGEN CONSENSUS CENTER, 2012). A fortificação com micronutrientes já foi incorporada como ação de saúde pública em 43 países (14 na América Latina e Caribe), entre eles: Bolívia, Peru e Equador (UNICEF/CDC, 2012).

- A Experiência da fortificação em alguns países da América Latina

Em 2007, a Bolívia foi o primeiro país a registrar o uso da fortificação caseira em um programa de larga escala, com a distribuição gratuita dos “*Chispitas*”. Até esse período, as prevalências nacionais de anemia eram de 80% entre crianças de 6 a 24 meses. A fim de enfrentar a prevalência de anemia persistentemente elevada, o país adotou a estratégia de distribuir sachês contendo ferro, vitamina A, vitamina C, ácido fólico e zinco para todas as crianças em substituição ao xarope de sulfato ferroso (BRASIL, 2014a; THE MICRONUTRIENT INITIATIVE, 2014). Até 2013, o programa “*Chispitas*” alcançava cerca de 400.000 crianças, equivalente a 80% da faixa etária alvo. Dados sobre o impacto do programa de MNP até o momento não foram publicados (MacLean et al., 2013)

No Equador, a estratégia de distribuição dos sachês contendo MNP nas unidades de saúde contribuiu com um decréscimo médio de 16,6% (fase I) e 14% (fase II) de crianças com anemia por deficiência de ferro após um ano e meio da implementação do programa Projeto de Alimentação e Nutrição Integral (PANI). O produto é chamado “*Chis Paz*” e cada criança recebe 120 sachês por ano. No tocante aos benefícios percebidos pelos pais das crianças atendidas pelo programa, foi reportado que 29% das crianças passaram a ter mais fome, 23% tornaram-se mais alegres e 22% tiveram seu peso aumentado. Além disso, 70% das crianças aumentaram o consumo de feijões, hortaliças e ovos, 60%, o de espinafre e brócolis e 20%, o de fígado bovino. Essas mudanças notadas na maioria das crianças (77,5%) podem ser atribuídas às ações de promoção da alimentação saudável. Os agentes comunitários de saúde (ACSs) nas visitas domiciliares observaram que 75,6% das famílias colocaram as orientações recebidas em prática (GALARZA e GONZALEZ, 2011).

No Peru, dois trabalhos recentes que avaliaram a implementação do programa de suplementação universal com MNP em diferentes regiões, ocorrida em 2011, sinalizam redução da prevalência de anemia em crianças menores de três anos, entre os que consumiram o suplemento adequadamente (60 sachês ou mais) ao longo de um período de pelo menos 10 meses [RPa: 0,81; IC95%: 0,68-0,96] quando comparadas com aquelas que não receberam

intervenção (HUAMÁN-ESPINO et al., 2012) e a redução da prevalência entre aquelas que receberam os sachês (de 70,2% para 36,6%) [MUNAYCO et al., 2013].

1.7 JUSTIFICATIVA

Embora o Brasil tenha passado por progressos significativos em seus indicadores de desenvolvimento, tendo reduzido as históricas desigualdades regionais e avançado no acesso a bens e serviços públicos e melhor distribuição da renda (VICTORA et al., 2011), algumas iniquidades inter-regionais ainda são evidentes. Exemplos são os menores percentuais de acesso às redes de esgoto (57,1%) e água encanada (55,9%), apresentados pela região norte em relação à média nacional (77,2%; 84,6%, respectivamente), dentre outros indicadores de desenvolvimento [BRASIL, 2013c].

Nesta região, 80,1% dos domicílios urbanos permanecem sem acesso simultâneo a serviços de saneamento, apresentando o maior número de internações (693,8 para cada 100 mil/hab) relacionadas a doenças de transmissão fecal-oral (80,1%, em 2010) [IBGE, 2013]. É bem conhecida na literatura científica mundial, a relevância do saneamento na sobrevivência infantil (BLACK et al., 2013). Outro aspecto que reflete essa desigualdade entre as regiões refere-se à magnitude das deficiências nutricionais na região Norte. Enquanto que, em nível nacional a prevalência do déficit de altura para idade (A/I) em menores de cinco anos declinou de 37% para 7%, entre 1975 a 2007, a região norte é a única que ainda mantém percentuais elevados (14,7%) [BRASIL, 2009].

O Estado do Acre, por sua vez, apresenta a maior proporção de crianças menores de 14 anos residentes em domicílios sem saneamento adequado (29,4%; Brasil: 10,2%) [IBGE, 2013] e maior proporção de nascidos vivos sem nenhuma consulta pré-natal do país (9,5%, Brasil: 1,85%). Esse contexto de maior vulnerabilidade socioeconômica e de acesso a serviços de saúde observados tem reflexos importantes na saúde e nutrição infantil, potencializando a ocorrência de deficiências nutricionais bem como aumento do risco de morbimortalidade perinatal e infantil.

Considerando-se a diversidade do contexto brasileiro, gestores do MS envolvidos com o PNSF e consultores nacionais, após amplos debates desde 2010, concluíram que antes da incorporação da estratégia de fortificação com MNP nos serviços públicos de saúde e educação, era necessário avaliar a efetividade, aceitabilidade e a adesão por parte das crianças, mães e profissionais envolvidos com os cuidados da criança no contexto do SUS nas

diferentes regiões do país, já que essas são fortemente influenciadas pelos aspectos sociais e culturais, requerendo, portanto, ser avaliadas sob condições de vida real.

Como já apresentado aqui, a fortificação com MNP consiste em uma das estratégias mais promissoras para reduzir deficiência de micronutrientes e anemia em crianças de 6 a 23 meses. Contudo, a baixa adesão tem sido uma barreira para o seu sucesso e ainda são escassos os estudos que têm avaliado os fatores que influenciam a adesão ao uso dos MNP, a fim de melhorar a efetividade de sua implementação.

A presente investigação integrou um estudo mais abrangente denominado “*Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar (ENFAC)*”, realizado em quatro cidades brasileiras (Rio Branco, Goiânia, Olinda e Porto Alegre) e teve como objetivo avaliar a efetividade, aceitação e adesão da fortificação caseira com MNP na prevenção da anemia e deficiência de micronutrientes em crianças atendidas na rotina de puericultura da atenção básica de Rio Branco - Acre.

1.8 HIPÓTESE CENTRAL DA INVESTIGAÇÃO

A fortificação com MNP distribuída em unidades básicas de saúde é efetiva na prevenção da anemia e deficiência de micronutrientes (ferro, vitaminas A, B₁₂ e E) em crianças da Amazônia Ocidental brasileira.

2 OBJETIVOS

- Investigar os fatores associados (socioeconômicos, ambientais, maternos bem como relacionados ao estado nutricional, práticas alimentares e morbidades) à anemia, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro em lactentes (Artigo 1);
- Investigar o impacto da fortificação com MNP sobre a anemia, deficiência de ferro e vitamina A e outros micronutrientes em crianças (Artigo 2);
- Avaliar a aceitabilidade e investigar os fatores associados à adesão ao uso da fortificação com MNP segundo fatores socioeconômicos, ambientais, maternos bem como relacionados ao estado nutricional, práticas alimentares e morbidades da criança (Artigo 3);

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Esta investigação integra o ENFAC, estudo multicêntrico realizado em quatro cidades (Rio Branco, Recife, Goiânia e Porto Alegre) de diferentes macrorregiões brasileiras (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul). Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico pragmático controlado não-randomizado, conduzido em Unidades Básicas de Saúde (UBS) da rede pública, que buscou avaliar como a estratégia pode funcionar em contextos de organização da atenção básica e geográfica tão distintos. Este tipo de delineamento visa avaliar a intervenção proposta nas condições usuais da rotina do serviço de saúde (PATSOPOULOS, 2011).

Sabe-se que a randomização tem por intuito gerar grupos comparáveis ao alocar indivíduos, aleatoriamente. Com isso, busca-se constituir grupos com características muito semelhantes e comparáveis, com exceção da intervenção que se quer avaliar. Dessa forma, é possível atribuir as diferenças observadas entre os grupos à intervenção que está sendo comparada (SURESH, 2011). Todavia, para o presente estudo, a fim de se alcançar o tamanho amostral numa faixa etária muito específica optou-se pela não-randomização. Dessa forma, todas as crianças que procuraram o serviço de saúde após aplicação dos critérios de exclusão, foram incluídas. Com o objetivo de diminuir os potenciais vieses de falta de randomização e também de cegamento dos entrevistadores e participantes, os procedimentos laboratoriais foram cegados durante a coleta de dados e as crianças dos grupos intervenção (GI) e controle (GC) foram recrutados na mesma linha de tempo e avaliados quanto à efetividade dos MNP quando possuíam a mesma idade.

A fortificação com MNP já tem sua eficácia, biodisponibilidade, segurança e aceitabilidade testada e comprovada por estudos do tipo ensaio clínico randomizado em diferentes cenários, dentre eles: Bangladesh, Benin, Bolívia, Canadá, Ghana, Guiana, Haiti, Índia, Indonésia, México, Mongólia, Paquistão e Vietnã (SPRINKLES GLOBAL HEALTH INITIATIVE, 2009), havendo a necessidade de investigações que auxiliem no entendimento da estratégia no cotidiano dos serviços de saúde.

Nessa perspectiva, o presente estudo, teve o delineamento traçado com a finalidade de investigar a efetividade da intervenção nas condições de vida real, ou seja, levando em consideração as imperfeições características de sua implementação. PATSOPOULOS (2011)

esclarece que o desenho pragmático tem sua maior utilidade no campo da saúde pública e da clínica, e busca estabelecer uma base científica adequada para tomada de decisão.

A Figura 1 apresenta diagrama com o delineamento do estudo multicêntrico conforme reportado por CARDOSO et al. (2016) [Anexo 2]. Para esta investigação, foram considerados dados da cidade de Rio Branco – Acre, que no estudo multicêntrico representou a região Norte do país.

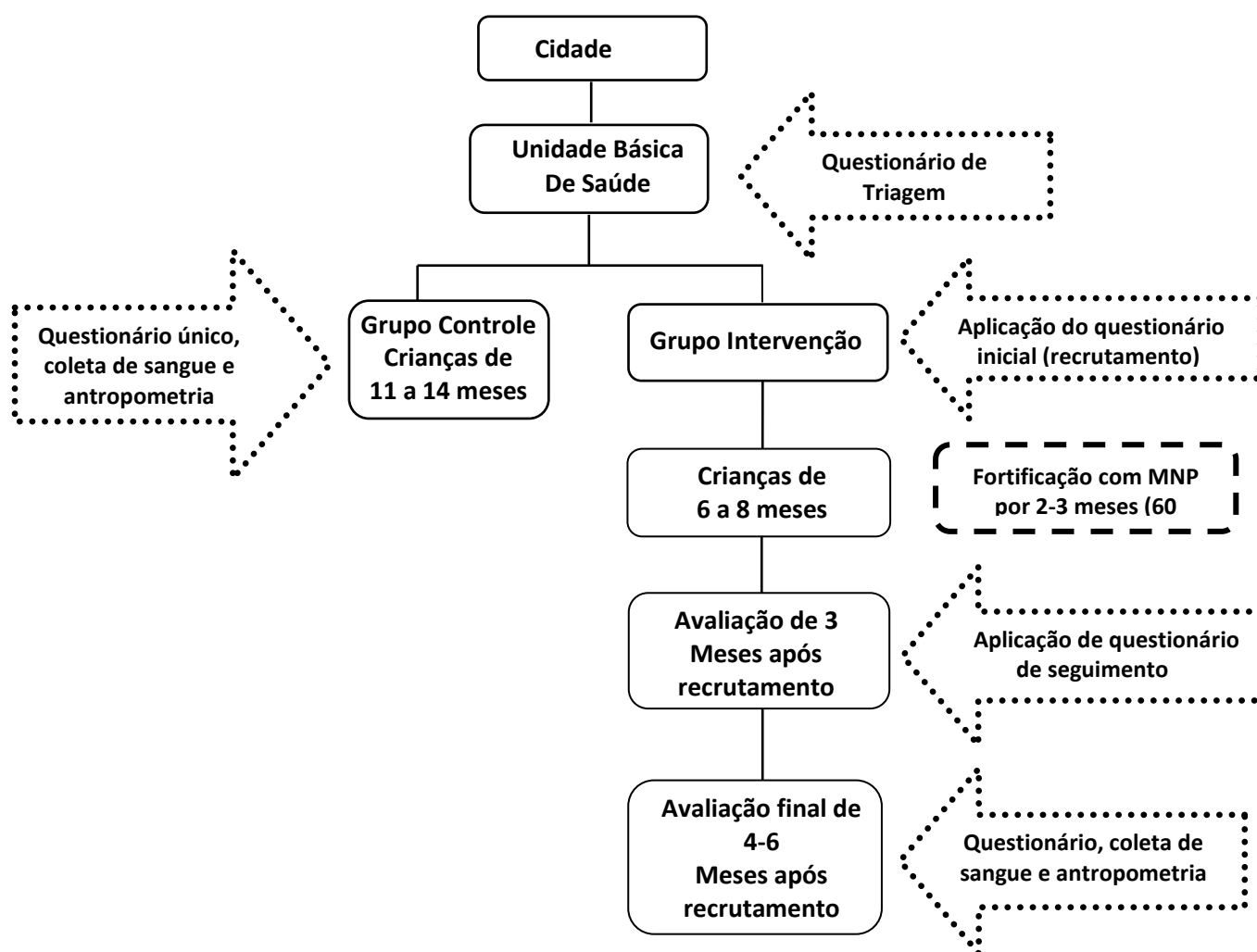


Figura 1 – Diagrama do delineamento do Estudo Nacional da Fortificação da Alimentação Complementar (ENFAC). Fonte: CARDOSO et al., 2016.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Rio Branco, criada em 1882, é a capital do estado do Acre, localizando-se no extremo oeste da região Norte do Brasil (Figura 2). Possui área territorial de 8.835,675 km² com altitude média em torno de 200 metros acima do nível do mar. Ocupa posição geográfica central no vale do Acre, fazendo fronteira com os municípios de Bujari e Porto Acre (ao norte), Xapuri e Capixaba (ao sul), Senador Guiomard (a leste), e Sena Madureira (a oeste). Apresenta 336.038 habitantes, concentrando metade da população do estado. As crianças menores de quatro anos representam 9% dessa população (IBGE, 2010). Suas principais atividades econômicas relacionam-se aos serviços, como administração pública e comércio; agropecuária, indústria extrativista com destaque para a coleta da castanha e construção civil.

Segundo o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M), medida-resumo das dimensões renda, educação e saúde, Rio Branco posiciona-se na faixa de desenvolvimento humano alto (IDH-M: 0,727). O IDH foi criado para oferecer um contraponto ao PIB per capita, que considera apenas a dimensão econômica em detrimento às questões sociais. Com o IDH, a renda é tida como um dos meios para o desenvolvimento das pessoas, a fim de ampliar suas escolhas, oportunidades e capacidades (IBGE, 2010; PNUD, 2013). Em 2010, a taxa de mortalidade infantil (TMI) em Rio Branco era de 20 por mil nascidos vivos, superior à média do país (16,7/1000 NV) (IBGE, 2010). Ao longo da última década, este município apresentou variações na cobertura do Programa de Saúde da Família (em 2004, cobertura de 25,9%; 50,1% em 2009) [BRASIL, 2014b] sendo relativamente baixa (38,7%) no período de realização do estudo (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE RIO BRANCO, 2013).

O município de Rio Branco possui sete regionais de saúde da Atenção Primária, onde se distribuem 64 Unidades Básicas de Saúde (UBS), sendo: quatro Unidades de Referência da Atenção Primária (URAP's), oito Centros de Saúde (CS's), 52 Unidades Saúde da Família (USF's) e sete Programas de Agentes Comunitários de Saúde (PACS), para toda sua população (IBGE, 2010).

As equipes básicas das USF's compreendem um médico generalista, um enfermeiro, um técnico de enfermagem, um técnico de higiene bucal e um cirurgião-dentista. Os CS são destinados a prestar assistência à saúde da população de um determinado território, contando com uma equipe de saúde interdisciplinar em caráter permanente, com médicos generalistas e/ou especialistas. A complexidade e a dimensão física variam de acordo com as características da população da área adscrita. Já as URAP's funcionam diariamente por 12 horas e oferecem

os mesmos serviços do CS, com a diferença de que todos dispõem obrigatoriamente das especialidades médicas ginecologia e pediatria, com atendimento em demanda livre (SEMSA/DRCA, 2013).



Figura 2 – Localização geográfica do município de Rio Branco, Acre, Brasil.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sob o protocolo de nº 2291/2013 (Anexo 3). A coleta de dados foi precedida da anuência da Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, Acre. O estudo foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios clínicos (ReBEC), sob código RBR-5ktv6b.

Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelas mães ou responsáveis após explicação dos objetivos e benefícios do estudo por meio do qual declaravam sua participação voluntária na pesquisa, sendo-lhes assegurada a

confidencialidade das informações obtidas e a apresentação oportuna dos resultados individuais e da pesquisa (Anexo 4). Todos os participantes do estudo foram informados sobre risco mínimo associado à coleta de sangue com material descartável e benefícios (avaliação nutricional individual e colaboração na definição de estratégias para prevenção de anemia e deficiência de micronutrientes na infância).

3.4 DESFECHO PRINCIPAL E CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho amostral do estudo baseou-se no número mínimo de crianças necessário para avaliar o impacto da intervenção, utilizando-se como desfecho principal a diferença entre médias de hemoglobina sanguínea. Para um poder de teste de 95% e nível de significância de 5% (bicaudal) foram estimadas 105 crianças em cada grupo para detectar uma diferença de 6 g/L entre as médias de hemoglobina com desvio-padrão de 12 g/L. Com acréscimo de 20% para cobrir eventuais perdas e recusas, o tamanho amostral mínimo estimado foi de 126 crianças em cada grupo experimental (controle ou intervenção) [HULLEY et al., 2001]. Foram avaliadas 150 crianças do GC e 126 do grupo intervenção, totalizando 276 crianças em Rio Branco.

3.5 COLETA DE DADOS E CONTROLE DE QUALIDADE

A equipe de trabalho de campo, constituída por enfermeiros e alunos de graduação de nutrição da Universidade Federal do Acre, foi treinada e alocada nas UBS participantes do estudo. Os entrevistadores aplicaram questionário estruturado com cada mãe ou responsável que procurava o serviço de saúde. Um questionário de triagem foi aplicado previamente para verificar a elegibilidade da criança e alocação em um dos grupos, controle ou intervenção (Anexo 5).

Os entrevistadores do projeto foram previamente treinados para as entrevistas e mensurações. Foi realizada confirmação, por telefone, dos dados coletados em 5% da amostra. Os profissionais de saúde das UBS foram capacitados para participação no estudo.

No total, seis UBS foram incluídas e o período de estudo compreendeu junho de 2012 a fevereiro de 2013. Foram selecionadas as unidades de saúde com maior número de crianças menores de um ano cadastradas no serviço de atenção básica. Após convite à participação e consentimento dos pais ou responsáveis pela criança, 276 crianças foram alocadas em dois

grupos: controle (11 a 14 meses) e intervenção (6 a 8 meses), segundo os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Os critérios de inclusão foram aprovação da mãe ou responsável para participação no estudo e não estar em profilaxia ou tratamento de anemia no momento inicial da pesquisa. Os critérios de exclusão incluíram ter sido prematuro (< 37 semanas de gestação), gemelaridade, relatar caso de infecção por HIV, malária, tuberculose, hemoglobinopatias ou febre (> 39° C) no dia da coleta de sangue.

3.6 GRUPOS DE ESTUDO

3.6.1 Grupo Controle

O GC foi constituído no início do estudo por crianças de 11 a 14 meses atendidas em unidade básica de saúde (UBS) na rotina tradicional de puericultura. Um questionário único sobre condições socioeconômicas, demográficas, maternas, morbidades, alimentação e nutrição da criança foi aplicado aos cuidadores (Anexo 6). Medidas antropométricas das crianças foram aferidas e amostras de sangue venoso foram obtidas em jejum de 3 horas para avaliação bioquímica.

As crianças do grupo controle com diagnóstico de anemia, deficiência de ferro ou deficiência de vitamina A foram encaminhadas para tratamento pela equipe de saúde da UBS com o xarope de sulfato ferroso ou suplemento de vitamina A, em conformidade com as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005).

3.6.2 Grupo Intervenção

- Recrutamento

Simultaneamente à composição do GC, as crianças entre 6 a 8 meses atendidas nas UBS foram convidadas para participar do grupo intervenção. Um questionário inicial foi utilizado para obter informações sobre fatores socioeconômicos, demográficos, maternos e familiares, condições de saúde, alimentação e nutrição da criança (Anexo 7).

Os profissionais de saúde envolvidos na pesquisa foram convidados para uma 1 h de sessão de aprendizagem em grupo promovido pela equipe de pesquisa antes do início do

estudo, realizada nas suas respectivas UBS. Como já descrito anteriormente para uma comunicação para mudança de comportamento em relação ao uso dos MNP (LOECHL et al., 2009), a sessão de aprendizagem explicava a razão pela qual as crianças necessitam de ferro, os benefícios e uso apropriado dos MNP para reduzir a anemia e deficiências de micronutrientes na infância. Os profissionais degustaram os MNP adicionados a papa de fruta (maçã).

Durante o trabalho de campo, os profissionais de saúde de nível superior (enfermeiros, médicos generalistas ou pediatras) foram os responsáveis em distribuir aos pais ou cuidadores da criança 60 sachês dos MNP, após receberem orientação de adicioná-lo diariamente na alimentação habitual das crianças, por um período de até três meses, conforme recomendado pela OMS (WHO, 2011a). Nesta ocasião, foi enfatizado aos profissionais de saúde que reforçassem junto aos pais as práticas saudáveis de aleitamento materno e dieta complementar. Recomendou-se que o sachê fosse acrescido aos alimentos semi-sólidos, tais como, frutas, legumes e vegetais amassados, no momento de servir (WHO, 2011a; ALLEN et al., 2009). Como temperaturas superiores a 60°C podem derreter a camada protetora de lipídeo que circunda o ferro levando a alteração na cor e no cheiro da comida, orientou-se evitar o aquecimento do alimento com os MNP. Após a adição do suplemento, o alimento deveria ser consumido dentro de uma hora (THE MICRONUTRIENT INITIATIVE, 2011).

A equipe de pesquisa prestou apoio técnico aos profissionais de saúde da atenção primária a fim de ajudá-los a desenvolver a intervenção com MNP, integrando essa estratégia à rotina de puericultura existente nas unidades de saúde.

Foi recomendado que os ACS durante suas visitas domiciliares mensais de rotina promovessem a sensibilização quanto ao uso e importância dos sachês, além de reforçar as orientações sobre práticas saudáveis de aleitamento materno e alimentação complementar. Durante o período da fortificação com os sachês e no seguimento até o término da intervenção, as equipes de saúde foram orientadas a realizar o acompanhamento das crianças de acordo com as normas e condutas de tratamento de morbidades, incluindo as nutricionais, previstas no plano de ações do município, em conformidade com as orientações do MS. Os efeitos colaterais documentados pela equipe de pesquisa foram considerados na análise dos resultados da intervenção realizada.

O sachê de MNP (*MixMe sachets*, em inglês) apresenta composição nutricional adotada pelo UNICEF e atualmente recomendada para estudos de intervenção (Quadro 1).

Quadro 1 – Composição nutricional recomendada para a prevenção da anemia e deficiência de micronutrientes

<i>Micronutriente</i>	<i>Quantidade</i>
Ferro	10 mg
Zinco	4,1 mg
Ácido fólico	150 µg
Vitamina A	400 µg RE
Vitamina C	30 mg
Vitamina D3	5 µg
Vitamina E	5 mg TE
Vitamina B1	0,5 mg
Vitamina B2	0,5 mg
Vitamina B6	0,5 mg
Vitamina B12	0,9 µg
Niacina	6 mg
Cobre	0,56 mg
Iodo	90 µg
Selênio	17 µg

Fonte: Satche Mix Me, produzido pela DSM Nutritional Products Europe Ltd., doado pelo UNICEF.

- Seguimento (3 meses após intervenção)

As crianças foram avaliadas três meses após o início da intervenção pela equipe de pesquisa. Os pais e/ou cuidadores das crianças responderam sobre perfil de saúde, alimentação e nutrição da criança desde o recrutamento, além de questões sobre aceitação e adesão ao uso do sachê com vitaminas e minerais e sobre possíveis efeitos colaterais apresentados pela criança (Anexo 8). Nesse período, a coleta de sangue foi agendada.

- Avaliação final (4-6 meses após intervenção)

No dia da coleta de sangue, de 4- 6 meses do início da intervenção, as crianças deste grupo que apresentavam a mesma faixa etária do grupo controle (entre 11 a 14 meses), foram avaliadas quanto à efetividade da estratégia de suplementação.

Inicialmente, os pais e/ou responsáveis pelas crianças responderam sobre a saúde, alimentação e nutrição da criança desde a última visita (3 meses após o início da intervenção). O período de 6 meses para avaliação pós-intervenção com 60 sachês é considerado suficiente para manter os níveis de hemoglobina normais (ALLEN et al., 2009).

Para fins de comparação com os dados do grupo controle, utilizou-se o mesmo questionário sobre condições socioeconômicas, demográficas, maternas e familiares, morbidades, alimentação e nutrição da criança (Anexo 9). Medidas antropométricas das crianças foram aferidas. Amostras de sangue venoso foram também obtidas em jejum de 3 horas para avaliação bioquímica.

3.7 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DA CRIANÇA

3.7.1 Antropometria

Peso e estatura das crianças foram medidos por pesquisadores treinados, seguindo procedimentos padronizados e utilizando equipamentos calibrados (WHO, 1995). Cada medida foi repetida e o valor médio calculado. Para medida de peso, utilizou-se a balança eletrônica da marca Tanita, modelo UM-061, capacidade 150 kg e sensibilidade de 100g. A medida do peso foi obtida com a criança no colo da mãe e posteriormente descontou-se o peso da genitora. O comprimento foi avaliado por meio de infantômetro portátil da marca Sanny, modelo ES-2000, com extensão de 1 metro e precisão de 1 mm. As crianças foram medidas em decúbito dorsal em superfície lisa, e o valor registrado em centímetros. Para avaliação do estado nutricional foram utilizados os escores-z do índice de estatura/idade obtidos por meio do programa WHO Anthro versão 3.2.2, adotando como referência as curvas de crescimento da OMS (WHO, 2011b). Déficit de estatura/idade foi definido como escore $z < -2$.

3.7.2 Avaliação dos indicadores bioquímicos

A coleta de sangue foi previamente agendada conforme disponibilidade dos cuidadores (Anexo 10). As amostras sanguíneas, obtidas em jejum mínimo de 3 horas, foram coletadas em laboratório, sendo realizada por técnico de enfermagem com experiência em venopunção de lactentes. Crianças com temperatura acima de $37,5^{\circ}\text{C}$ no dia do exame tiveram sua coleta do sangue reagendada.

O volume sanguíneo obtido foi acondicionado em 2 tubos de ensaio: a) um tubo seco (6 mL) para obtenção do soro protegido da luz com papel alumínio, mantido em temperatura ambiente para centrifugação em até 1 hora após a coleta; b) e em um tubo com EDTA (4 mL)

para obtenção do plasma, mantido em gelo até a centrifugação. Após a retração do coágulo, o sangue foi centrifugado a 3.000 rotações por minuto e os componentes do sangue foram separados em microtubos apropriados e congelados a -20°C até transporte para o laboratório de Nutrição Humana do Departamento de Nutrição (FSP/USP) onde permaneceram armazenados a -70°C até a realização das análises bioquímicas, descritas abaixo.

- Folato e Vitamina B₁₂: a determinação da concentração sérica desses micronutrientes foi realizada por técnica de fluoroimunoensaio (kits Perkin Elmer, Wallac Oy, Turku, Finland), valores < 10 nmol e < 150 pmol/L foram considerados para o diagnóstico de deficiência de folato e vitamina B₁₂, respectivamente.

- Retinol sérico, betacaroteno e vitamina E: o método utilizado para quantificar esses parâmetros foi a Cromatografia Líquida de Alta Performance em fase reversa (HPLC-1100, Hewlett-Packard, Estados Unidos). Crianças com concentração sérica de retinol inferior a 1,05 µmol/L e 0,7 µmol/L foram classificadas como insuficiência e deficiência de vitamina A (DVA), respectivamente (WHO, 1996). Insuficiência de vitamina E foi considerada quando <11.6 µmol/L.

- Hemoglobina (Hb): para definição da anemia adotou-se ponto de corte estabelecido pela OMS (2001), Hb < 110 g/L, para as crianças de seis meses a cinco anos de idade (WHO, 2001). A determinação de hemoglobina sanguínea foi realizada no momento da coleta de sangue por hemoglobímetro portátil da marca Hemocue (Hb301; HemoCue®, Angelholm, Suécia).

- Reservas orgânicas de ferro: a concentração de ferritina plasmática (FP) < 12 ηg/L e/ou receptor solúvel de transferrina (sTRf) > 8,3 µg/mL indicou depleção dos estoques de ferro teciduais, ou seja DF; A anemia por deficiência de ferro (ADF) foi definida quando a DF ocorreu em crianças anêmicas (Cook et al., 2003; Cardoso et al., 2012). Essas análises foram realizadas por técnicas de imunoenaios enzimáticos (Ramco, Houston, Texas, EUA).

- Proteína-C reativa (PCR) e Alfa 1 glicoproteína ácida (AGP): sabendo que a concentração de ferritina plasmática (FP) aumenta com a inflamação e infecção podendo subestimar a DF (THURNHAM et al., 2010) e superestimar a deficiência de vitamina A, foi necessário a determinação de proteínas de fase aguda para identificar a presença de infecção nas crianças estudadas. Valores de PCR > 5 mg/L e/ou Alfa-glicoproteína (AGP) > 1 g/L foram considerados como inflamação e/ou infecção aguda ou crônica, conforme descrito em metanálise conduzida por THURNHAM et al. (2010). Para a mensuração desses indicadores

utilizou-se um sistema imunoquímico IMMAGE, de alta sensibilidade (Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

As amostras congeladas foram analisadas dentro de 4-6 meses após a coleta. O laboratório procedeu à análise cega para controle de qualidade interno e externo em cada execução. As crianças com diagnóstico de anemia, DF ou outros micronutrientes foram encaminhadas para tratamento medicamentoso pela equipe de saúde da UBS conforme esquemas terapêuticos do MS.

3.8 AVALIAÇÃO DE ACEITABILIDADE E ADESÃO À INTERVENÇÃO

A aceitabilidade à intervenção foi avaliada por meio das questões sobre a percepção sensorial da mãe acerca da aceitação da criança (ótima, boa, regular ou ruim), motivos para a sobra de sachês bem como problemas relacionados ao seu uso ou a presença de efeitos colaterais (diarreia ou constipação, desconforto geral, escurecimento das fezes e dos dentes), verificados por meio de questões abertas e fechadas no formulário de avaliação final sobre o uso do sachê (Anexo 9) [HADLER et al., 2008]. Foi verificado também os alimentos mais comumente utilizados para o uso dos MNP.

A adesão foi estimada com base na quantidade de sachês consumidos, considerando a parcela destes que sobraram no fim do estudo (Zlotkin et al., 2001). Para a definição de adesão completa, considerou-se o consumo dos 60 sachês prescritos. A definição de baixa adesão ao uso do sachê foi realizada considerando-se os valores do menor tercil (≤ 30 sachês).

3.9 VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO E DESFECHOS DE INTERESSE UTILIZADOS NA ANÁLISE DOS DADOS

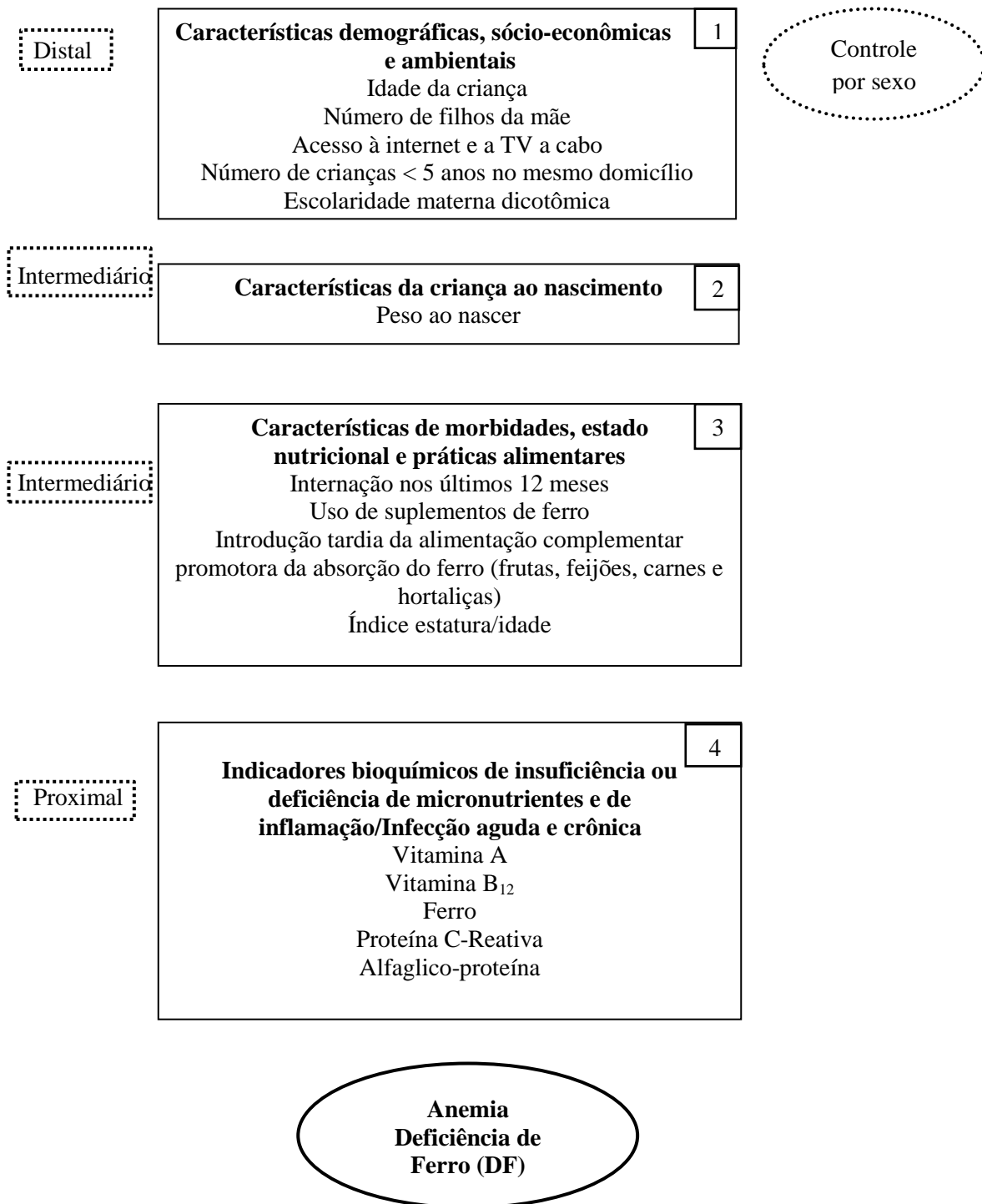
3.9.1 Análise dos fatores associados à anemia e deficiência de micronutrientes em crianças do grupo controle: Artigo 1

As prevalências de anemia, DF, DVA, de outros micronutrientes, assim como de indicadores bioquímicos de inflamação e morbidades foram avaliados no Artigo 1 da presente tese, utilizando as informações das crianças do GC, conforme descrito na seção Resultados e

Discussão. Os principais desfechos de interesse foram anemia, DF e ADF. Para a seleção das variáveis explanatórias bem como de ajuste, adaptou-se o modelo conceitual proposto inicialmente por VICTORA et al. (1997) e adaptado em estudos mais recentes (CASTRO et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2011). O modelo estabelece uma análise hierárquica entre níveis de determinação, do distal ao proximal, onde cada nível exerce potencial influência sobre os níveis inferiores, obedecendo-se uma sequência temporal de acontecimentos (Figura 3). Essa abordagem analítica não é baseada puramente em associações estatísticas. Assim, considera na interpretação dos resultados o conhecimento biológico e social.

A variável biológica sexo foi incluída no início do modelo e mantida até o fim da análise. No nível mais distal de determinação (nível 1), foram incluídas as variáveis que representam as características demográficas, socioeconômicas e ambientais; bem como as variáveis maternas e de acesso aos serviços públicos; seguida pela características da criança no nascimento como potenciais determinantes do nível 2; os blocos de histórico de internação no ano anterior, uso de suplementos de ferro pela criança, práticas alimentares e estado nutricional constituíram o nível 3, sendo esses 2 últimos níveis considerados intermediários; os indicadores bioquímicos de insuficiência ou deficiência de micronutrientes e de inflamação/infecção aguda e crônica foram posicionados como possíveis determinantes mais proximais da anemia, DF e ADF.

Os dados foram duplamente digitados no programa Epi info 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) e exportados para o software Stata versão 10.0 (Stata Corp., College Station, EUA) para edição e análise. As variáveis utilizadas e métodos estatísticos empregados encontram-se detalhados e oportunamente referenciados na descrição dos métodos do Artigo 1, que compõe esta tese, na seção de Resultados e Discussão.



Adaptado de Castro et al. (2011) e Oliveira et al. (2011)

Figura 3 - Modelo conceitual para seleção hierárquica dos fatores associados à anemia, deficiência de ferro e anemia ferropriva.

3.9.2 Análise do impacto da fortificação com MNP sobre a anemia, deficiências de vitamina A, ferro e outros micronutrientes, morbidades e indicadores bioquímicos de infecção em crianças: Artigo 2

No artigo 2 da presente tese, os desfechos considerados foram anemia, deficiências de vitamina A, de ferro, vitamina B₁₂ e insuficiência de vitamina E, além de morbidades, indicadores bioquímicos de infecção (PCR e AGP) e médias de escore z de altura para idade. Utilizou-se a análise por intenção de tratar, comparando-se os desfechos principais entre os grupos controle e intervenção, independente da adesão dos cuidadores ao uso do sachê com MNP.

Os testes estatísticos utilizados e outros detalhes do estudo também encontram-se na descrição dos métodos do Artigo 2, na seção de Resultados e Discussão.

3.9.3 Análise da aceitabilidade e fatores que influenciam a adesão ao uso do sachê com MNP entre as crianças do grupo intervenção: Artigo 3

As prevalências de aceitabilidade e adesão à fortificação com MNP foram investigadas no Artigo 3 da presente tese, utilizando as informações das crianças do GI, a fim de complementar a discussão do uso do sachê e levantar quais aspectos podem ter influenciado na efetividade da adesão no contexto do respectivo serviço de atenção primária.

O principal desfecho de interesse considerado neste artigo foi a baixa adesão ao uso do sachê com micronutrientes em pó. Para a seleção das variáveis explanatórias foi também adotado o modelo conceitual apresentado na Figura 3, com a inclusão das variáveis de ajuste idade da criança ao fim da intervenção e renda familiar *per capita*, e das variáveis idade materna no nível mais distal e, introdução precoce de fórmula infantil no nível intermediário ao desfecho investigado.

As variáveis utilizadas e métodos estatísticos empregados encontram-se detalhados e devidamente referenciados na descrição de métodos do Artigo 3 que compõe esta tese, na seção de Resultados e Discussão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta tese é composta ao todo de três artigos originais, a saber:

- Oliveira CSM, Augusto RA, Muniz PT, Silva SA, Cardoso MA, ENFAC Working Group. Anemia e deficiência de micronutrientes em lactentes atendidos em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016;21:517-530. DOI: 10.1590/1413-81232015212.19072014.
- Oliveira CSM, Sampaio P, Muniz PT, Cardoso MA, ENFAC Working Group. Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children. *Public Health Nutr*. 2016;30:1-9. DOI: 0.1017/S1368980016001294.
- Oliveira CSM, Lassi Z, Augusto RA, Muniz PT, Cardoso MA, ENFAC Working Group. Acceptability and factors associated with low adherence to home fortification with multiple micronutrient powder in children in the Western Brazilian Amazon (versão preliminar não submetida à publicação).

4. 1 ARTIGO 1

Anemia e deficiência de micronutrientes em lactentes atendidos em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre, Brasil

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira, Rosângela Aparecida Augusto, Pascoal Torres Muniz, Sara Araújo da Silva, Marly Augusto Cardoso, for the ENFAC Working Group.

Artigo original publicado

Ciência & Saúde Coletiva. 2016;21:517-530.

DOI: 10.1590/1413-81232015212.19072014.

Anemia e deficiência de micronutrientes em lactentes atendidos em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre, Brasil

Anemia and micronutrient deficiencies in infants attending at Primary Health Care in Rio Branco, Acre, Brazil

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira¹

Rosângela Aparecida Augusto²

Pascoal Torres Muniz¹

Sara Araújo da Silva³

Marly Augusto Cardoso²

Abstract *The present study investigated the factors associated with anemia and micronutrient deficiencies in a cross-sectional analysis conducted with 150 children aged 11 to 14 months attending at basic health centers in Rio Branco, Acre. Venous blood samples were obtained to assess the occurrence of anemia and deficiencies of iron (ID), vitamin A (VAD), and B12 (VB12D). Multiple Poisson regression models were used to identify factors associated with anemia. Anemia, ID, VAD and B12D were observed in 23%, 76%, 18% and 20% of children, respectively. The factors associated with anemia were: do not be only child, living in households without access to cable TV or internet, stunting, late introduction of the complementary feeding (more than 240 days), VAD, VB12D, and current evidence of infection (plasma CRP > 5 mg/L). There was a lower prevalence of anemia among children with birth weight > 3,500 g. Overall, 82% of the study children had at least one of the micronutrient deficiencies (ID, VAD and VB12D). Actions with emphasis on timely and healthy feeding practices, better management of morbidities and supplementation with other micronutrients should be focused on the improvement of child care services at primary health care in this county.*

Key words *Anemia, Iron deficiency, Micronutrients, Nutritional status, Infants*

Resumo *O presente estudo investigou os fatores associados à anemia e deficiência de micronutrientes em análise transversal conduzida com 150 crianças de 11 a 14 meses atendidas em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre. Amostras de sangue venoso foram obtidas para avaliar a ocorrência de anemia, deficiência de ferro (DF) e de vitaminas A (DVA) e B₁₂ (DVB₁₂). Modelos múltiplos de regressão de Poisson foram utilizados para identificar fatores associados à anemia. Anemia, DF, DVA e DVB₁₂ foram observadas em 23%, 76%, 18% e 20% das crianças, respectivamente. Os fatores associados à anemia foram: não ser filho único, residir em domicílio sem acesso a TV a cabo ou internet, déficit de estatura para idade (E/I), introdução tardia da alimentação complementar superior a 240 dias, DVA, DVB₁₂, e evidência de infecção vigente (proteína C reativa plasmática > 5 mg/L). Houve menor ocorrência de anemia entre crianças com peso ao nascer > 3.500g. Do total de crianças, 82% apresentaram pelo menos uma das deficiências de micronutrientes (DF, DVA, DVB₁₂). Ações com ênfase em práticas alimentares saudáveis oportunas, melhor manejo de morbidades e suplementação com outros micronutrientes devem ser priorizadas no aprimoramento do serviço de puericultura da atenção básica à saúde deste município.*

Palavras-chave *Anemia, Deficiência de ferro, Micronutrientes, Estado nutricional, Lactentes*

¹ Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Universidade Federal do Acre. Rodovia BR 364/ Km 04, Distrito Industrial. 69915-900 Rio Branco AC Brasil. crisufacl@gmail.com

² Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo SP Brasil.

³ Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Ministério da Saúde do Brasil. Brasília DF Brasil.

Introdução

A anemia na infância continua sendo um problema de saúde pública tanto pela sua magnitude quanto pela gravidade. Estima-se que este problema nutricional acometa cerca de 273 milhões de crianças pré-escolares, equivalente a 43% em todo o mundo¹. Metade desses casos tem sido atribuída à deficiência de ferro (DF), razão pela qual a anemia é utilizada como um importante indicador para estimar a magnitude desta deficiência em crianças².

A anemia está relacionada à maior morbimortalidade infantil e neonatal. Os efeitos combinados de múltiplas deficiências de vitaminas e minerais durante o período da concepção até dois anos de idade contribuem para o aumento da mortalidade perinatal, redução da capacidade física de trabalho e produtividade, repercutindo negativamente no crescimento econômico de um país^{3,4}.

Outros fatores considerados na etiologia da anemia são as hemoglobinopatias genéticas, malária, infecções, deficiência de outros micronutrientes (vitamina A, folato e B₁₂) e a exposição a condições ambientais e socioeconômicas adversas⁴.

A deficiência de ferro é a principal causa de anemia em crianças brasileiras menores de dois anos, devido a práticas alimentares inadequadas (resultando em menor consumo e biodisponibilidade de ferro)^{5,6}, crescimento acelerado e infecções recorrentes, especialmente em crianças residentes em áreas mais pobres⁴. Contudo, a contribuição da deficiência de outros micronutrientes tem sido considerada em estudos recentes de diferentes regiões do país^{7,8}, confirmando as evidências internacionais registradas entre crianças do México⁹ e entre escolares da Colômbia¹⁰.

Dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde¹¹ apontam um padrão de alimentação complementar das crianças brasileiras inadequado, com introdução de alimentos semissólidos de baixo valor nutricional em idades muito precoces (47,1% das crianças menores de cinco meses já faziam uso de mamadeira) e retardo na introdução de grupos alimentares importantes: 37% das crianças de 6 a 11 meses não consumiam diariamente frutas e verduras; bem como, 47% e 83% das crianças nessa faixa etária não consumiam feijão e carne, respectivamente.

Diferentes estratégias têm sido adotadas na prevenção e controle da anemia e DF, porém poucas se mostraram exitosas em reduzir sua ocorrência¹². Dados mundiais revelam tendência de declínio extremamente lenta, em torno de

4% em sua prevalência nas duas últimas décadas (1995-2011)¹.

Embora o país tenha passado por progressos significativos em seus indicadores de desenvolvimento, reduzido históricas desigualdades regionais e avançado no acesso a bens e serviços públicos e melhor distribuição da renda, algumas iniquidades inter-regionais ainda persistem, colocando a região Norte do país entre as de maior vulnerabilidade social, com conseqüente reflexo na saúde e nutrição infantil. Nessa região, 80,1% dos domicílios permanecem sem acesso simultâneo a serviços de saneamento, apresentando também o maior número de internações (693,8 para cada 100 mil/hab) relacionado a doenças de transmissão fecal oral (80,1% em 2010)¹³.

Mesmo diante das estratégias brasileiras de controle e prevenção da anemia como a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho e a suplementação profilática de grupos de risco, a ocorrência da anemia permanece como problema de saúde pública em crianças de todas as regiões do país¹⁴⁻¹⁶. Estudos indicam prevalências de anemia variando de 40% a 75% entre os menores de dois anos na Amazônia Brasileira¹⁷⁻²¹. A literatura carece de estudos de avaliação de fatores associados à anemia em crianças de países em desenvolvimento que considere o estado nutricional de micronutrientes. Assim, o presente estudo avaliou o estado nutricional de crianças menores de dois anos atendidas em unidades básicas de saúde do Sistema Único de Saúde em Rio Branco, Acre. Espera-se contribuir com informações sobre a magnitude e os fatores associados à ocorrência de anemia e deficiência de micronutrientes nestas crianças, possibilitando o aprimoramento de ações de puericultura já existentes no âmbito da atenção primária à saúde infantil.

Metodologia

Delineamento, área de estudo e população

Estudo transversal aninhado ao Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar (ENFAC): ensaio clínico pragmático multicêntrico realizado em quatro cidades brasileiras (Rio Branco, Olinda, Goiânia e Porto Alegre). O ENFAC foi constituído de 2 grupos de estudo: grupo controle, com crianças de 11 a 14 meses atendidas na rotina vigente de puericultura das unidades básicas (UBS) do estudo, e grupo intervenção, composto por crianças que passaram a receber fortificação caseira com

múltiplos micronutrientes em pó a partir dos 6-8 meses de idade.

Para a presente análise, foram utilizadas as informações das crianças pertencentes ao grupo controle, com faixa etária de 11 a 14 meses de idade, atendidas na rotina de puericultura das UBS do município de Rio Branco. Os critérios de inclusão foram: a) aprovação das mães ou responsáveis para participação no estudo; e, b) não estar em tratamento de anemia no momento inicial da pesquisa. Foram excluídas do estudo crianças prematuras (< 37 semanas de gestação), gêmeos e casos de infecção por HIV, malária, tuberculose, hemoglobinopatias ou febre (> 39° C) no dia da coleta de sangue.

Em Rio Branco, o estudo foi conduzido em seis unidades básicas de saúde (UBS), entre junho de 2012 e fevereiro de 2013. Rio Branco é a capital do estado do Acre, região Norte do Brasil. Com base no Censo Demográfico de 2010 seu Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) é de 0,727, considerado alto. Sua população é de 336.038 habitantes com as crianças menores de quatro anos representando 9% desse total. Ainda em 2010, a taxa de mortalidade infantil (TMI) em Rio Branco era de 20 por mil nascidos vivos, superior a do país (16,7/1000 NV)^{22,23}. Ao longo da última década, este município apresentou variações na cobertura do Programa de Saúde da Família (em 2004, cobertura de 25,9%; 50,1% em 2009)²⁴ sendo relativamente baixa (38,7%) em 2012, ano de realização do estudo²⁵.

A amostra prevista para a cidade de Rio Branco foi de 105 crianças por grupo (controle e intervenção), acrescido 30% para cobrir eventuais perdas e recusas, estimando-se uma amostra de 135 crianças. Do total de elegíveis para o grupo controle, foi possível recrutar 155 crianças. Dessas, cinco não completaram a participação no estudo por motivo de recusa. A amostra final foi composta de 150 crianças. Este tamanho amostral permitiu um poder de teste de 80% e nível de significância de 0,05 (bicaudal) para detectar diferença de 6 g/L entre as médias de hemoglobina, estimando-se desvio-padrão de 12g/L, para o estudo principal (ENFAC). As crianças incluídas no estudo não diferiram daquelas que não o foram em termos de sexo, idade, características socioeconômicas, maternas e infantis.

A equipe de trabalho de campo constituída por enfermeiros e alunos de graduação de nutrição da Universidade Federal do Acre foi treinada e alocada nas UBS participantes do estudo. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelas mães ou responsáveis após expli-

cação dos objetivos e benefícios do estudo por meio do qual declaravam sua participação voluntária na pesquisa, garantindo-lhes a confidencialidade das informações fornecidas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. A coleta de dados foi precedida da anuência da Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco, Acre.

Coleta de dados

Os entrevistadores aplicaram questionário estruturado à mãe ou responsável que procurava o serviço de saúde ou por meio de busca ativa no território coberto pelas UBS participantes. As informações coletadas foram: a) características demográficas (sexo, idade da criança, raça/cor); b) socioeconômicas (renda familiar *per capita*, escolaridade materna, escolaridade paterna, inscrição no Programa Bolsa Família, presença de TV a cabo e internet no domicílio, número de crianças < 5 anos no domicílio, número de filhos da mãe); c) ambientais (tratamento de água); d) características maternas (idade, tipo de parto, número de consultas pré-natal); e) características ao nascimento e morbidades (peso ao nascer, internação nos últimos 12 meses, diarreia, febre e tosse nos últimos 15 dias); f) estado nutricional e práticas alimentares infantis (desnutrição, mamou na primeira hora ao nascer, duração do aleitamento materno exclusivo, idade da introdução da dieta complementar); g) uso de suplementos nutricionais pela criança (de ferro e das vitaminas A e D).

Peso e estatura das crianças foram medidos por pesquisadores treinados, seguindo procedimentos padronizados e utilizando equipamentos calibrados²⁶. Cada medida foi repetida e o valor médio calculado. Para medida de peso, utilizouse a balança eletrônica da marca Tanita, modelo UM-061, capacidade 150 kg e sensibilidade de 100g. O comprimento foi avaliado por meio de infantômetro portátil da marca Sanny, modelo ES-2000, com extensão de um metro e precisão de 1 mm. As crianças foram medidas em decúbito dorsal em superfície lisa e o valor registrado em centímetros. Para avaliação do estado nutricional foi utilizado o escore-z do índice de Estatura/Idade obtido por meio do programa WHO Anthro versão 3.2.2, adotando como referência os padrões de crescimento da OMS²⁷. Desnutrição foi definida pelo escore $z < -2$.

A coleta de sangue era agendada para a semana seguinte à entrevista, conforme disponibilida-

de dos cuidadores, sendo realizada por técnico de enfermagem com experiência em venopunção de lactentes. As amostras de sangue foram coletadas com um jejum mínimo de três horas.

O volume de sangue obtido foi acondicionado em 2 tubos de ensaio: a) um tubo seco para obtenção do soro protegido da luz, mantido em temperatura ambiente para centrifugação em até 1 hora após a coleta; b) e em um tubo com EDTA para obtenção do plasma, mantido em gelo até a centrifugação. Após a retração do coágulo, o sangue foi centrifugado a 3000 rotações por minuto e os componentes do sangue foram separados em microtubos apropriados e congelados a -20°C até o transporte para o laboratório de Nutrição Humana do Departamento de Nutrição (FSP/USP) onde permaneceram armazenados a -70°C até a realização das análises bioquímicas.

A determinação da concentração sérica de folato e vitamina B₁₂ foi realizada por técnica de fluoroimunoensaio (kits Perkin Elmer, Wallac Oy, Turku, Finland), valores < 10 nmol e < 150 pmol/L foram considerados para o diagnóstico de deficiência de folato (D_{FOL}) e vitamina B12 (DVB₁₂), respectivamente. A análise do retinol sérico e vitamina E, por sua vez, foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Performance em fase reversa (HPLC -1100, Hewlett-Packard, Estados Unidos). Crianças com concentração sérica de retinol inferior a $1,05$ $\mu\text{mol/L}$ e $0,7$ $\mu\text{mol/L}$ foram consideradas com insuficiência e deficiência de vitamina A (DVA), respectivamente²⁸. Insuficiência de vitamina E foi considerada quando $< 11,6$ $\mu\text{mol/L}$. Para definição de anemia adotou-se ponto de corte estabelecido pela OMS⁴, Hb < 110 g/L, para as crianças de seis meses a cinco anos de idade. A determinação de hemoglobina (Hb) sanguínea foi realizada no momento da coleta de sangue por hemoglobímetro portátil da marca Hemocue(Hb301; HemoCue®, Angelholm, Suécia). DF foi definida quando a concentração de ferritina plasmática (FP) < 12 ng/L e/ou receptor de transferrina $> 8,3$ $\mu\text{g/mL}$. A ADF foi definida quando a DF ocorreu em crianças anêmicas^{20,29}. Essas análises foram realizadas por imunoenaios enzimáticos (Ramco, Houston, Texas, EUA). Sabendo que a concentração de FP aumenta com inflamação e infecção podendo subestimar a DF³⁰, foi determinada a concentração plasmática de proteína-C reativa (PCR) para identificar a presença de infecção nas crianças estudadas. Utilizou-se um sistema imunológico IMMA-GE (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Valores de PCR > 5 mg/L e/ou Alfa-1 glicoproteína ácida (AGP) > 1 g/L foram considerados como associa-

dos com inflamação e/ou infecção vigente ou crônica conforme descrito em metanálise³⁰. As amostras foram analisadas dentro de 6 meses após a coleta. O laboratório procedeu à análise cega do controle de qualidade interno e externo em cada execução. As crianças com diagnóstico de anemia, DF ou DVA foram encaminhadas para tratamento pela equipe de saúde da UBS, em conformidade com as orientações do Ministério da Saúde. A frequência de cada deficiência de micronutriente foi calculada. Contudo, sabe-se que os pontos de corte dessas deficiências não são considerados definitivos devido aos micronutrientes, especialmente em crianças, apresentarem sensibilidade e especificidade imperfeitas^{31,32}.

Análise dos dados

O principal desfecho de interesse foi a anemia. A frequência das deficiências de micronutrientes (DF, DVA, DVB₁₂ e D_{FOL}) foi utilizada para descrição da população de estudo.

Os dados foram duplamente digitados no programa Epiinfo 6.04 (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) e exportados para o software Stata versão 10.0 (StataCorp., College Station, Estados Unidos) para análise. A distribuição das variáveis contínuas foi identificada utilizando o teste de *Shapiro Wilk*. Para a caracterização da amostra foram calculadas as frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, e a média e o desvio-padrão para as contínuas com distribuição normal; e mediana e intervalo interquartil para aquelas sem distribuição normal. Teste de qui-quadrado de *Pearson* foi utilizado para comparação das proporções de anemia, DF e ADF segundo as variáveis dicotômicas, nível de significância de $p < 0,05$.

Na primeira etapa, a análise bruta utilizando regressão de Poisson examinou o efeito das variáveis explanatórias sobre a anemia, separadamente. Foram investigadas as seguintes variáveis independentes: características demográficas, socioeconômicas, de acesso aos serviços públicos, maternas, de nascimento e morbidades, práticas alimentares infantis, uso de suplementos nutricionais pela criança e indicadores bioquímicos. O ponto de corte adotado para seleção das variáveis a serem incluídas nos modelos múltiplos foi $p < 0,20$. Razões de prevalência ajustadas e intervalos de confiança de 95%, controladas pelo sexo, foram obtidos por modelos múltiplos de regressão de Poisson com variância robusta, conforme modelo conceitual de determinação previamente elaborado, adaptado de estudos prévios^{7,21}. Con-

siderando as características da população do nosso estudo, a alimentação complementar tardia foi categorizada $< e \geq 240$ dias; e o peso ao nascer em $\leq e >$ que 3.500g.

Para cada nível de determinação, do distal para o proximal, as variáveis permaneciam no modelo se eles fossem conceitualmente relevantes, se houvesse associação com os desfechos na análise ajustada ($p < 0,10$, teste de Wald) ou se a inclusão de cada uma delas no modelo melhorasse o coeficiente de determinação ou alterasse a RP em 10% ou mais das variáveis do bloco testado. As observações faltantes foram incluídas no modelo múltiplo pela criação da categoria *missing*. Foram considerados fatores associados à anemia as variáveis que após ajuste para os fatores do mesmo nível hierárquico ou superior apresentaram no modelo final valor de $p < 0,05$.

Resultados

A mediana de idade foi 13,3 meses; 55% das crianças estudadas eram do sexo masculino e a maioria de cor parda (89,9%). A renda familiar *per capita* teve mediana de 700 reais, um pouco acima do salário mínimo vigente em 2012 (R\$: 622,00). A respeito das características ambientais, cerca de 30% das crianças residiam em domicílios com tratamento inadequado de água e 43% não dispunham de esgotamento sanitário conectado à rede pública. Em relação aos dados maternos, as medianas de idade e escolaridade foram de 25 e 10 anos, respectivamente. A mediana do número de consultas de pré-natal foi 7.

Concernente às informações de saúde, metade das crianças apresentou febre e 27% tiveram diarreia, ambas nos 15 dias que antecederam a pesquisa. Mais de 24% foram internadas no ano anterior ao estudo. A proporção de crianças que fizeram uso de suplementos de ferro (13,5%) ou de vitamina A e D (2,7%) alguma vez na vida foi relativamente baixa (Tabela 1).

Valores descritivos dos indicadores da situação nutricional de ferro, frequência de anemia e outras condições são apresentados na Tabela 2. A frequência de anemia, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro foi de 22,7%, 75,8% e 19,5%, respectivamente. Nenhum caso de anemia grave foi observado ($Hb < 70$ g/L). Um total de 25,7% das crianças anêmicas tinha deficiência de ferro. Entre as crianças com DF, 85,3% estavam anêmicas. As frequências de deficiência de

vitamina A (DVA), B_{12} , folato e desnutrição foram de 17,8%, 20,0%, 0,7% e 7,7%, respectivamente. Das 150 crianças avaliadas, 82% apresentaram múltiplas deficiências (DF, DVA, DVB_{12}). Inflamação ou Infecção aguda ($PCR > 5$ mg/L) e crônica ($AGP > 1$ g/L) foi presente em 21,2% e 38% das crianças, respectivamente.

A respeito das práticas alimentares infantis, somente 86,7% das crianças mamaram na primeira hora de nascimento. A mediana de idade do aleitamento materno exclusivo (AME) e do desmame foram de 120 e 150 dias. Aproximadamente 13% dos lactentes introduziram a alimentação complementar tardiamente (após 8 meses).

A Figura 1 mostra a frequência da DF e DVA segundo marcadores de inflamação aguda (PCR) e crônica (AGP). A prevalência de DF foi maior na ocorrência de inflamação crônica do que nas demais condições, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa; no caso da DVA, a diferença entre os grupos foi limítrofe.

A frequência de anemia de acordo com as variáveis independentes, assim como a relativa contribuição de cada fator de risco para essa condição, estimada a partir do teste χ^2 e das razões de prevalência ajustadas (RPa), são apresentadas na Tabela 3. A anemia foi uniformemente distribuída entre os sexos, sem diferença estatisticamente significativa. Maiores prevalências de anemia e maior risco para esse desfecho relacionaram-se às seguintes variáveis: não ser filho único [30,1%; RPa: 2,11 (IC95%:1,06; 4,19), ausência de TV a cabo ou internet no domicílio [RPa: 4,57 (1,13; 18,47)], ter desnutrição, introdução tardia de alimentos ricos ou promotores da absorção do ferro, ter deficiência de vitamina A e B_{12} e ter $PCR > 5$ mg/L. Em oposição, crianças com peso ao nascer > 3.500 g tiveram menor risco de anemia.

Em relação à DF, entre crianças cujas mães estudaram 9 anos ou mais a ocorrência desta deficiência foi 17% menor comparadas àquelas com menor escolaridade. A introdução tardia de alimentos ricos ou promotores da absorção do ferro conferiu risco 26% maior de DF em relação aos que tiveram a alimentação introduzida em tempo oportuno. A DVA manteve-se associada com a DF [1,37 (1,17; 1,61)]. Os únicos fatores associados à ADF foram introdução tardia de alimentos ricos ou promotores da absorção do ferro [2,16 (1,14;4,09)], desnutrição [2,28 (1,12; 4,61)] e as deficiências de vitamina A [1,96 (1,04; 3,70)] e B_{12} [2,82 (1,48; 5,37)] (dados não apresentados).

Tabela 1. Características demográficas, socioeconômicas, ambientais, maternas e de morbidades de lactentes atendidos em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre, 2012. (n = 150)

Variáveis [†]	n/total	Valores descritivos
Demográficas e socioeconômicas		
Idade (meses)		13,27 (12,39-14,09) ^a
Sexo		
Feminino	67/150	44,70 ^b
Masculino	83/150	55,30 ^b
Cor		
Branca	12/138	8,70 ^b
Parda	124/138	89,86 ^b
Negra	2/138	1,45 ^b
Renda familiar <i>per capita</i> (reais)		700,00 (622,00; 1.200,00) ^a
Escolaridade materna (anos de estudo)		10 (6; 11) ^a
Escolaridade paterna (anos de estudo)		9 (5; 11) ^a
Inscritos no Programa Bolsa Família	49/149	32,90 ^b
Presença de TV a cabo e internet no domicílio		
Pelo menos um	35/150	23,30 ^b
Nenhum	115/150	76,70 ^b
Nº de crianças <5 anos no domicílio		
1	103/150	68,70 ^b
> 1	47/150	31,30 ^b
Número de filhos da mãe		
1	67/150	44,70 ^b
> 1	83/150	55,30 ^b
Ambientais		
Tratamento da água de beber	105/150	70,0 ^b
Esgotamento sanitário		
Sem rede pública	62/145	42,76 ^b
Com rede pública	83/145	57,24 ^b
Maternas		
Idade materna (anos)		25 (21; 31) ^a
Nº de consultas pré-natal		7 (6; 8) ^a
Características ao nascimento e morbidades		
Peso ao nascer (g)		3.230 (0.453) ^c
≤ 3500	114/148	77,10 ^b
> 3500	34/148	22,90 ^b
Internação nos últimos 12 meses	27/140	24,70 ^b
Diarreia nos últimos 15 dias	40/149	26,8 ^b
Febre nos últimos 15 dias	76/150	50,7 ^b
Tosse nos últimos 15 dias	104/149	69,80 ^b
Uso de suplementos vitamínicos minerais		
Suplemento de ferro	20/148	13,5 ^b
Suplemento de vitamina A	4/149	2,7 ^b

[†] As diferenças nos valores absolutos das frequências correspondem à ausência de informações. ^a Mediana; intervalo (p25-p75) em parênteses. ^b Frequência (%). ^c Média; desvio-padrão entre parênteses.

Discussão

No presente estudo, os fatores socioeconômicos e as práticas alimentares infantis foram associados à presença de anemia. Outros fatores fortemente associados à anemia foram: peso da criança ao nascer, desnutrição, presença de infecção e defi-

ciência de outros micronutrientes (vitaminas A e B₁₂).

A maior proporção de anemia observada entre as crianças que tiveram introdução tardia de alimentos ricos em ferro (como p. ex., a carne ou outros promotores de sua absorção) e a forte associação dessa variável com esse desfecho reforça

Tabela 2. Estado nutricional e práticas alimentares de lactentes atendidos em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre, 2012. (n = 150)

Variáveis [†]	n	Valores descritivos
Hemoglobina (g/L)		116,80 (105,90) ^a
Anemia [†]	34/150	22,70 ^b
Ferritina (µg/L)		14,94 (10,53; 22,67) ^c
Receptor de transferrina (mg/L)		10,41 (7,51; 14,02) ^c
Deficiência de ferro (DF) [‡]	113/149	75,80 ^b
Anemia por deficiência de ferro (ADF)	29/149	19,50 ^b
Vitamina A (µmol/L)		1,09 (0,44) ^a
Deficiência de vitamina A [§]	26/150	17,80 ^b
Betacaroteno (µmol/L)		0,23 (0,11; 0,40) ^c
Folato (nmol/L)		40,10 (27,75; 55,29) ^c
Deficiência de folato ^{**}	1/140	0,70 ^b
B12 (pmol/L)		258,30 (167,52; 379,70) ^c
Deficiência de B12 ^{***}	28/140	20,00 ^b
Vitamina E (µmol/L)		7,05 (3,2; 12,0) ^c
Insuficiência de vitamina E ^{††}	105/146	71,90 ^b
Índice comprimento/idade (E/I em escore-z)		-0,34 (- 0,96; 0,47) ^a
Desnutrição (E/I < -2)	11/143	7,70 ^b
Inflamação/Infecção ^{**}		
Sem evidência de inflamação	87/146	59,59 ^b
Inflamação aguda	29/146	19,86 ^b
Inflamação crônica	28/176	19,18 ^b
Práticas alimentares		
Mamou na primeira hora de nascimento	130/150	86,70 ^b
Aleitamento Materno Exclusivo (em dias)		120 (59; 180) ^c
≤ 120	78/142	54,90 ^b
> 120	64/142	45,10 ^b
Idade do desmame (dias)		150 (90; 180) ^c
Idade de introdução das frutas (dias)		180 (180; 180) ^c
Idade de introdução feijões (dias)		180 (180; 240) ^c
Idade de introdução de carnes (dias)		200 (180; 270) ^c
Idade de introdução de hortaliças (dias)		180 (180; 210) ^c
Idade de introdução da fórmula (dias)		180 (90; 180) ^c
Idade de introdução de outro leite (dias)		180 (90) ^a
Idade de introdução da água (dias)		150 (60; 180) ^c
Idade de introdução do chá (dias)		120 (30; 180) ^c
Idade de introdução de cereais (dias)		180 (180; 210) ^c
Introdução tardia da alimentação complementar [#]	19/150	12,70 ^b

[†] Ponto de corte para anemia: < 110 g/L. [‡] Deficiência de ferro se ferritina plasmática < 12µg/mL ou receptor solúvel de transferrina > 8.3mg/L. [§] Deficiência de vitamina A quando retinol < 0,70 µmol/L. ^{*} As diferenças nos valores absolutos das frequências correspondem às perdas. ^{**} Deficiência de folato se < 10 nmol/L. ^{***} Deficiência de B12 se ≤ 150pmol/L. ^{††} Insuficiência de vitamina E se < 11,6 µmol/L. ^{**} Sem inflamação: PCR ≤ 5 e AGP ≤ 1; Inflamação aguda: PCR > 5 e AGP > 1; Inflamação crônica: PCR ≤ 5 e AGP > 1. AGP: α-1-ácido glicoproteína (g/L); PCR: Proteína C-Reativa (mg/L). [#] Introdução de alimentos ricos em ferro ou promotores de sua absorção (frutas, feijões, carnes e hortaliças acima de 240 dias). ^a Média: ± desvio-padrão entre parênteses. ^b Frequência (%). ^c Mediana; intervalo interquartil (p25-p75) em parênteses.

a importância de ações de educação nutricional que enfatizem a introdução oportuna e adequada da alimentação complementar, permitindo identificar os prejuízos nutricionais causados pela manutenção de uma alimentação predominantemente láctea, conforme já apontado em outros estudos^{5,14,33,34}. Pesquisa realizada por Garcia et

al.¹⁷ e Castro et al.¹⁸ em município próximo da área deste estudo também verificaram padrão alimentar inadequado entre crianças menores de dois anos, com baixo consumo de alimentos facilitadores da absorção de ferro (carnes, frutas e vegetais) além de uma ingestão elevada de inibidores desse mineral (leite de vaca e espessantes).

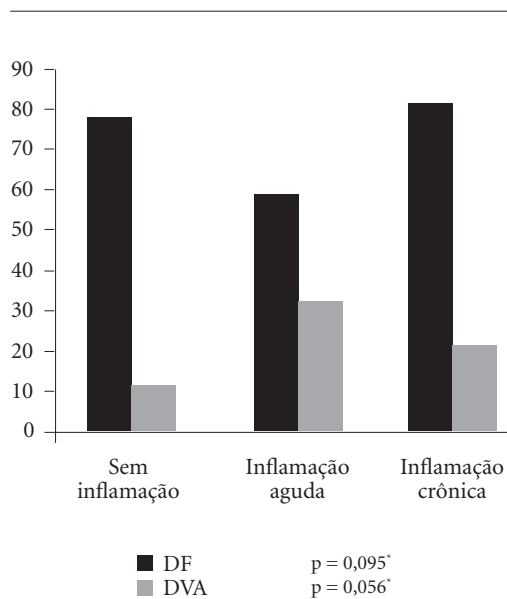


Figura 1. Frequência (%) de deficiência de ferro (DF) e de vitamina A (DVA) segundo presença de inflamação em lactentes em Rio Branco (n= 150).

Sem inflamação, PCR \leq 5mg/L e AGP \leq 1g/L, n=69/87 (DF) e n = 10/87 (DVA); Inflamação aguda, PCR > 5mg/L e AGP > 1g/L, n = 17/29 (DF) e n = 9/29 (DVA); Inflamação crônica, PCR \leq 5mg/L e AGP > 1g/L, n = 22/28 (DF) e n = 6/28 (DVA). Somente 2 crianças apresentaram PCR > 5 mg/L e AGP \leq 1g/L; As diferenças nos valores absolutos das frequências correspondem às perdas para indicadores bioquímicos. AGP: α -1-glicoproteína ácida; PCR: Proteína C-Reativa. * Valor de p das categorias de inflamação em relação a cada desfecho.

Esse padrão de consumo leva à ingestão insuficiente de ferro heme e baixo aproveitamento do mineral, além de provocar microenterorragias pela introdução precoce de leite de vaca. Estudos reforçam que o consumo de carne durante o período de desmame é decisivo na manutenção das reservas de ferro, devendo ser iniciado assim que estabelecida a alimentação complementar, não excedendo a 27^a semana³⁵.

Houve baixa mediana do AME (120 dias) e o desmame foi precoce (mediana de 150 dias). Apesar da reconhecida importância nutricional do aleitamento materno exclusivo na prevenção da anemia, nossos dados não permitiram identificar nenhuma associação entre aleitamento materno e anemia ou DF. Provavelmente, isso possa ter ocorrido devido à dificuldade comum de se obter informação precisa dessa variável. A relevância do aleitamento materno tanto na redução do risco de anemia quanto na sobrevivência

infantil é conhecida, sendo considerada a intervenção isolada de maior impacto na redução das mortes preveníveis de crianças menores de cinco anos (90% das mortes infantis no mundo)³⁶.

Consistente com a literatura², observamos forte associação entre anemia e condições socioeconômicas, refletidas aqui pela posse de bens como TV a cabo e internet cuja não disponibilidade quadruplicou o risco de se ter anemia. Na região Norte, temos o menor percentual de acesso à internet do Brasil (20,2%) comparado à média nacional (36,5%)³⁷, essa variável atua, portanto, nesse contexto, como um bom marcador do nível socioeconômico. Em estudo com lactentes em Pernambuco, Lima et al.³⁸ observaram que a ausência de TV no domicílio foi associada significativamente à menor média de hemoglobina sanguínea.

Acredita-se que o papel da escolaridade materna na saúde infantil esteja relacionado à maior capacidade de compreensão das orientações recebidas, escolhas alimentares mais saudáveis com melhoria na qualidade da dieta da criança e conhecimento sobre saúde que reflete na prática de cuidados mais eficientes³⁹. No entanto, no presente estudo, não houve associação entre escolaridade materna e anemia, divergindo de alguns estudos³³ e concordando com outros^{5,40}. Uma possível explicação para esse resultado pode estar na distribuição homogênea da escolaridade na população estudada, sem contrastes para a devida comparação.

A baixa prevalência do uso de suplementos para profilaxia das principais deficiências de micronutrientes em crianças pequenas (vitaminas A, D, e ferro), reflete a pequena adesão a estas ações de saúde pública. Esta baixa adesão é comum em vários países, além do Brasil, e muito discutida na literatura, sendo, em geral, no caso da suplementação com ferro, atribuída aos efeitos gastrointestinais, aspectos sensoriais, longo período de administração, baixa prescrição pelos profissionais de saúde e falta de informação⁴¹.

A deficiência de vitamina B₁₂ foi associada à anemia e à ADF, tendo magnitude superior (20%) aos valores encontrados entre crianças de 6-24 meses no Acre (12%)²⁰, e inferior aos achados entre crianças da Colômbia < 2 anos (50%)⁴². Níveis inadequados de vitamina B₁₂ têm sido observados em muitos países em desenvolvimento. Os poucos estudos disponíveis sobre prevalências entre países utilizaram amostras pequenas e métodos de avaliação nutricional não padronizados, o que dificulta a comparação. Em termos globais essa associação tem sido considerada pouco comum,

Tabela 3. Razões de Prevalência (RP) brutas e ajustadas para fatores associados à anemia em lactentes atendidos em unidades básicas de saúde em Rio Branco, Acre, 2012. (n = 150)

Variáveis	Anemia* %	Bruta RP (IC95%)	p	Ajustada** RP (IC95%)	p
Sexo			0,942		0,857
Masculino	22,9	1		1	
Feminino	22,4	0,97 (0,53; 1,77)		0,94 (0,53; 1,68)	
Número de filhos			0,022		0,032
1	13,4	1		1	
> 1	30,1	2,24 (1,12; 4,48)		2,11 (1,06; 4,19)	
Presença de TV a cabo e internet			0,025		0,033
Pelo menos um	5,7	1		1	
Nenhum	27,8	4,86 (1,22; 19,39)		4,57 (1,13; 18,47)	
Peso ao nascer (g)			0,05		0,033
≤ 3.500	27,2	1		1	
> 3.500	8,8	0,32 (0,10; 0,99)		0,31 (0,10; 0,90)	
Desnutrição (E/I < -2)			0,003		0,005
Não	20,4	1		1	
Sim	54,5	2,66 (1,40; 5,04)		2,28 (1,28; 4,09)	
Introdução tardia da alimentação complementar (> 240 dias)#			0,020		0,021
Não	19,8	1		1	
Sim	42,1	2,12 (1,12; 3,99)		1,92 (1,10; 3,37)	
Deficiência de vitamina A			0,034		0,033
Não	20,0	1		1	
Sim	38,5	1,92 (1,04; 3,52)		1,85(1,05; 3,28)	
Deficiência de vitamina B12			0,003		0,034
Não	17,9	1		1	
Sim	42,9	2,40 (1,33; 4,31)		1,90 (1,05; 3,46)	
Deficiência de Ferro			0,169		0,156
Não	13,9	1		1	
Sim	25,7	1,84 (0,77; 4,43)		1,60 (0,83; 3,09)	
Inflamação/Infecção Aguda (PCR em mg/L)			0,000		0,001
≤ 5	16,5	1		1	
5	48,4	2,92 (1,68; 5,07)		2,21 (1,38; 3,54)	

* Teste de Qui-quadrado de Pearson. ** Ajustadas por outras de nível igual ou superior seguindo o modelo conceitual hierárquico.

Introdução de alimentos ricos em ferro ou promotores de sua absorção (frutas, feijões, carnes e hortaliças acima de 240 dias).

possivelmente devido a limitações no diagnóstico, já que a DF tende a reduzir o volume corpuscular médio (MCV) mais facilmente do que a deficiência de vitamina B₁₂³². É provável que esse achado traduza a introdução tardia da carne na alimentação infantil, evidenciada em nosso estudo.

Metade das crianças estudadas apresentou níveis inadequados de vitamina A e cerca de uma em cada 5 tinha DVA, que mostrou-se associada à anemia corroborando os achados de Pedraza et al.⁴³ em estudo realizado no nordeste brasileiro. Em Rio Branco, 40% das crianças anêmicas apresentavam DVA, mas não foi identificado DF, reforçando a participação de outros micronutrientes na ocorrência da anemia.

A prevalência de DVA foi maior entre as crianças que apresentaram inflamação aguda, corroborando os achados de Rohner et al.⁴⁴. A magnitude da DVA encontrada foi superior à estimativa nacional (16,3%)¹¹ e ao estudo realizado com crianças amazônicas (14,2%)²⁰ e filipinas (3%)⁴⁴. Essa situação provavelmente reflete o consumo insuficiente de alimentos ricos em pró-vitamina A (p. ex. vegetais e frutas amarelas) bem como o perfil de elevada morbidade na população estudada. Diversos estudos têm demonstrado a influência da vitamina A no estado de ferro^{34,45} e no nível de hemoglobina⁴⁶. Em razão disso, alguns estudos sugerem que a suplementação combinada de vitamina A e ferro teria um maior im-

pacto na redução da anemia quando comparada à administração isolada de um deles^{9,10}, já que o mais comum é que as deficiências de micronutrientes se apresentem de forma associada⁴⁷.

O peso ao nascer foi associado à prevalência de anemia, tendo a categoria de maior peso indicado proteção contra esse desfecho. A literatura aponta que crianças que nascem com menor peso têm reservas de ferro mais baixas e como muitas são desmamadas precocemente, acentua-se a depleção³⁸. Contudo, como se trata de uma variável obtida do cartão da criança é necessário cautela em sua interpretação.

Com relação à morbidade, sabe-se que crianças que vivem em condições ambientais inadequadas são mais propensas às doenças infecciosas³⁴. Em nosso estudo, ~ 27% das crianças de 11 a 14 meses apresentaram diarreia e 70% tosse nos 15 dias que antecederam a pesquisa, tendo a variável indicadora de inflamação ou infecção recente (PCR) sido fortemente associada à anemia e com associação limítrofe à DVA. As crianças com inflamação tiveram quase o triplo de anemia em relação àquelas sem. A literatura assinala a ampla predisposição ao aparecimento da anemia após um episódio de infecção aguda, já que, em geral, associam-se a um pior apetite, maiores perdas ou utilização de micronutrientes, variando de acordo com a duração e a severidade da doença^{30,34,38}.

A frequência de anemia encontrada em crianças dessa região da Amazônia foi semelhante aos achados pela PNDS/2006¹¹ e a estudo desenvolvido na Nova Zelândia⁴⁰, sendo inferior àquelas encontradas em outros trabalhos brasileiros conduzidos em crianças de serviços de saúde com faixa etária semelhante^{5,14}. É oportuno ressaltar que certos fatores limitam as comparações das prevalências entre os estudos, uma vez que alguns destes foram derivados de levantamentos com amostras de sangue capilar^{11,14,44}, que pode levar à hemodiluição e introduzir erro sistemático nas dosagens de hemoglobina. Outros estudos realizados no Acre apontaram uma maior magnitude de anemia entre crianças menores de dois anos^{7,17}, isso talvez possa ser explicado pelo fato de que na capital acreana existam condições de infraestrutura, de acesso a serviços e bens mais adequados e que essas crianças, em geral, sejam provenientes de famílias com um melhor perfil socioeconômico e de escolaridade comparadas àquelas de municípios do interior da Amazônia.

A deficiência de ferro mostrou-se um grave problema de saúde pública, sendo superior aos resultados de Pasricha *et al.*³¹ com crianças india-

nas de 12-23 meses e inferior ao observado por Cardoso *et al.*²⁰ em crianças de 6 a 23 meses do interior da Amazônia.

A prevalência de desnutrição (7,7%) foi superior à estimada pela PNDS¹¹ para crianças menores de 11 meses (4,8%) e esteve fortemente associada à anemia em concordância com os achados de Yang *et al.*³³ e Lima *et al.*³⁸. Com efeito, a anemia e a deficiência de macro e micronutrientes têm sido relacionadas com o crescimento e o desenvolvimento infantil, levando ao déficit de estatura⁴⁷, semelhantemente, este pode interferir no nível de hb devido à insuficiência da dieta.

Os resultados apresentados devem ser considerados à luz das limitações do estudo. Primeiro por ser um estudo com crianças assistidas pelo serviço de atenção básica não permite que seus resultados sejam extrapolados para a população geral de crianças menores de dois anos de Rio Branco. Segundo, algumas variáveis importantes na causalidade da anemia como idade gestacional, consumo alimentar habitual das crianças não foram analisados devido a inconsistências e por não terem sido obtidas, respectivamente; e, por último, trata-se de um estudo transversal, onde as informações dos indivíduos foram coletadas em um único momento, não permitindo, portanto, estabelecer temporalidade entre os desfechos e indicadores de infecção recente e deficiência de micronutrientes, sendo necessária parcimônia em sua interpretação. Apesar da falta de dados mais acurados sobre consumo alimentar em nosso estudo, a combinação de diferentes indicadores do estado nutricional de ferro e análise bioquímica de micronutrientes permitiram identificar outros fatores associados à anemia além da deficiência de ferro. Há um único estudo, de base populacional, realizado em município do interior da Amazônia que contemplou a mesma amplitude de indicadores bioquímicos²⁰.

Nossos achados indicam a participação de outras deficiências de micronutrientes além do ferro e da infecção na prevalência de anemia, reforçando a necessidade de se incorporar a suplementação com outros micronutrientes e o aprimoramento do manejo de morbidades nas ações de puericultura do serviço de atenção primária em Rio Branco. É necessário que as intervenções para melhoria da saúde e nutrição infantil considerem os determinantes distais da carência, como iniquidades sociais de acesso a bens e serviços e a importância do aconselhamento nutricional ofertado pelos profissionais de saúde, quanto às práticas alimentares adequadas na infância.

Colaboradores

CSM Oliveira participou da coleta de dados em Rio Branco, processamento, análise e interpretação dos dados, revisão da literatura e redação da versão inicial do manuscrito. RA Augusto contribuiu na coordenação geral do processamento de dados, análise e interpretação dos resultados. PT Muniz contribuiu na coordenação da coleta de dados em Rio Branco, análise e interpretação dos dados. MA Cardoso contribuiu na concepção e coordenação geral do estudo, análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito. SA Silva contribuiu na concepção e coordenação geral do ENFAC. Todos os autores contribuíram na redação e aprovaram a versão final do manuscrito.

Agradecimentos

A todas as mães e crianças participantes do estudo. Aos gestores e profissionais de saúde das Unidades Básicas de Saúde, participantes do estudo. À Universidade Federal do Acre pelo apoio logístico. Aos entrevistadores pela contribuição durante o trabalho de campo.

Ao Ministério da Saúde/Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição pelo financiamento.

Membros do Estudo Nacional da Fortificação caseira da Alimentação Complementar (ENFAC) *Working Group*

Marly Augusto Cardoso, Rosângela Aparecida Augusto, Fernanda Cobayashi (Departamento de Nutrição, Universidade de São Paulo); Pascoal Torres Muniz, Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira (Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Universidade Federal do Acre), Maria Claret C. M. Hadler, Maria do Rosário G. Peixoto (Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás), Pedro Israel C. Lira, Leopoldina Augusta S. Sequeira (Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco), Márcia Regina Vitolo, Daniela Cardoso Tietzmann (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre), Márcia Maria Tavares Machado (Departamento de Medicina Preventiva, Universidade Federal do Ceará), Patrícia Constante Jaime, Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Gisele Ane Bortolini, Sara Araújo da Silva (Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Ministério da Saúde do Brasil).

Pesquisa financiada pelo Ministério da Saúde, Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição, com gerência administrativo-financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). CSM Oliveira é bolsista da cooperação FAPAC/CAPES (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Acre/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Referências

1. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta ZA, Ezzati M. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013; 1(1):e16-e25.
2. World Health Organization (WHO). Center for Disease Control and Prevention. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia*. Geneva: WHO; 2008.
3. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull* 2007; 28(Supl. 4):S560-S571.
4. World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF), United Nations University (UNU). *Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. Geneva: WHO; 2001.
5. Hadler MC, Juliano Y, Sigulem DM. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. *J Pediatr* 2002; 78(4):321-326.
6. Carvalho AGC, Lira PIC, Barro MFA, Aléssio MLM, Lima MC, Carbonneau MA, Berger J, Léger CL. Diagnóstico por deficiência de ferro em crianças do Nordeste do Brasil. *Rev Saude Publica* 2010; 44(3):513-519.
7. Castro TG, Silva-Nunes M, Conde WL, Muniz PT, Cardoso MA. Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publica* 2011; 27(1):131-142.
8. Bortolini GA, Vitolo MR. Relação entre deficiência de ferro e anemia em crianças de até 4 anos de idade. *J Pediatr* 2010; 86(6):488-492.
9. Villalpando S, Pérez-Expósito A, Shamah-Levy T, Rivera JA. Distribution of anemia associated with micronutrient deficiencies other than iron: a probabilistic sample of Mexican children. *Ann Nutr Metab* 2006; 50(6):506-511.
10. Arsenault JE, Mora-Plazas M, Forero Y, Lopez-Arana S, Baylin A, Villamor E. Hemoglobin concentration is inversely associated with erythrocyte folate concentrations in Colombian school-age children, especially among children with low vitamin B12 status. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(7):842-849.
11. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança*. Brasília: MS; 2009.
12. World Health Organization (WHO). *Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6-23 months of age*. Geneva: WHO; 2011.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estudos e Pesquisas. Informação Demográfica e Socioeconômica, n. 32. *Síntese de Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira*. 2013. [acessado 2014 jun 23]. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Indicadores_Sociais/Sintese_de_Indicadores_Sociais_2013/SIS_2013.pdf
14. Spinelli MGN, Marchioni DML, Souza JMP, Souza SB, Szarfac SC. Fatores de risco para anemia em crianças de 6 a 12 meses no Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2005; 17(2):84-91.
15. Jordão RE, Bernardi JLD, Barros Filho A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27(1):90-98.
16. Vieira RCS, Ferreira HS. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev Nutrição* 2010; 23(3):433-444.
17. Garcia MT, Granado FS, Cardoso MA. Alimentação complementar e estado nutricional de crianças menores de dois anos atendidas no Programa Saúde da Família em Acrelândia, Acre, Amazônia Ocidental Brasileira. *Cad Saude Publica* 2011; 27(2):305-316.
18. Castro TG, Baraldi L, Muniz PT, Cardoso MA. Dietary practices and nutritional status of 0-24 month-old children from Brazilian Amazonia. *Publ Health* 2009; 12(12):2335-2342.
19. De Souza OF, Macedo, LFM, Oliveira CSM, Araújo TS, Muniz PT. Prevalence and associated factors to anaemia in children. *J Hum Growth Dev* 2012; 22(3):307-313.
20. Cardoso MA, Scopel KKG, Muniz PT, Villamor E, Ferreira MU. Underlying factors associated with anemia in Amazonian children: a population-based, cross-sectional study. *PLoS One* 2012; 7:e36341.
21. Oliveira CSM, Cardoso MA, Araújo TS, Muniz PT. Anemia em crianças de 6 a 59 meses e fatores associados no Município de Jordão, Estado do Acre, Brasil. *Cad Saude Publica* 2011; 27(5):1008-1020.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades. *Resultados da amostra do Censo Demográfico 2010*. [acessado 2014 maio 23]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=120040>
23. Programa das nações unidas para o desenvolvimento (PNUD). *Atlas do desenvolvimento humano no Brasil: atlas brasil 2013*. [acessado 2014 jun 23]. Disponível em: http://www.pnud.org.br/idh/atlas2013.aspx?indicaccardion=1&li=li_atlas2013
24. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Caderno de Informações em Saúde*. [acessado 2014 maio 23]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/ac.htm>

25. Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco. Departamento de Atenção Básica (DAB). DATASUS. Fonte: SIAB - Sistema de Informação de Atenção Básica. Relatório do Consolidado da Cobertura do Programa Saúde da Família. Rio Branco: Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco; 2013
26. World Health Organization (WHO). *Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee*. Geneva: WHO; 1995.
27. World Health Organization (WHO). *WHO Anthro* (version 3.2.2, January 2011b) and macros. [acessado 2014 jun 23]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/software/es/index.html>
28. World Health Organization (WHO). *Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes*. Geneva: WHO; 1996.
29. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *J Hematol* 2003; 101(9):3359-3364.
30. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(3):546-555.
31. Pasricha S-R, Shet AS, Black JF, Sudarshan H, Prashanth NS, Biggs BA. Vitamin B-12, folate, iron, and vitamin A concentrations in rural Indian children are associated with continued breastfeeding, complementary diet, and maternal nutrition. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(5):1358-1370.
32. World Health Organization (WHO). Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B-12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008b; 29(Supl. 2):S238-S244.
33. Yang W, Li X, Li Y, Zhang S, Liu L, Wang X, Li W. Anemia, malnutrition and their correlations with socio-demographic characteristics and feeding practices among infants aged 0-18 months in rural areas of Shaanxi province in northwestern China: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012; 12:1127.
34. Schulze KJ, Christian P, Wu LS, Arguello M, Hongjie C, Nanayakkara-Bind A, Stewart CP, Khatry SK, LeClerq S, West Junior KP. Micronutrient Deficiencies Are Common in 6- to 8-Year-Old Children of Rural Nepal, with Prevalence Estimates Modestly Affected by Inflammation. *J Nutr* 2014; 144(6):979-987.
35. VitoloMR, BortoliniGA. Biodisponibilidade do ferro como fator de proteção contra anemia entre crianças de 12 a 16 meses. *J Pediatr* 2007; 83(1):33-38.
36. Jones G, SteketeeRw, Black Re, Bhutta ZA, Morris SS, Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362(9377):65-71.
37. Brasil. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome (MDS). Indicadores de Desenvolvimento Brasileiro. 2013. [acessado 2014 jun 23]. Disponível em: http://189.28.128.178/sage/sistemas/apresentacoes/arquivos/indicadores_de_desenvolvimento_2013.pdf
38. Lima ACVMS, Lira PIC, Romani SAM, Eickmann SH, Piscocya MD, Lima MC. Fatores determinantes dos níveis de hemoglobina em crianças aos 12 meses de vida na Zona da Mata Meridional de Pernambuco. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2004; 4(1):35-43.
39. Choi HJ, Lee HJ, Jang HB, Park JY, Kang JH, Park KH, Jihyun Song J. Effects of maternal education on diet, anemia, and iron deficiency in Korean school-aged children. *BMC Public Health* 2011; 11:870.
40. Soh P, Ferguson EL, McKenzie JE, Homs MYV, Gibson RS. Iron deficiency and risk factors for lower iron stores in 6-24 month-old New Zealanders. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(1):71-79.
41. Mora J. Iron supplementation: overcoming technical and practical barriers. *J Nutr* 2002; 132(4):S853-S855.
42. Herrán OF, Ward JB, Villamor E. Vitamin B12 sero status in Colombian children and adult women: results from a nationally representative survey. *Public Health Nutr* 2014; 18(5):836-843.
43. Pedraza DF, Queiroz D, Paiva AA, Cunha MAL da, Lima ZN. Food security, growth and vitamin A, hemoglobin and zinc levels of preschool children in the northeast of Brazil. *Cien Saude Colet* 2014; 19(2):641-650.
44. Rohner F, Woodruff BA, Aaron GJ, Yakes EA, Lebanan MA, Rayco-Solon P, Sanieel OP. Infant and young child feeding practices in urban Philippines and their associations with stunting, anemia, and deficiencies of iron and vitamin A. *Food Nutr Bull* 2013; 34(Supl. 2):S17-S34.
45. Saraiva BC, Soares MC, Santos LC, Pereira SC, Horta PM. Iron deficiency and anemia are associated with lowretinol levels in children aged 1 to 5 years. *J Pediatr* 2014; 90(6):593-599.
46. Jafari SM, Heidari G, Nabipoura I, Amirinejad R, Asadi M, Bargahi A, Akbarzadehd S, Tahmasebia R, Sanjdideh Z. Serum retinol levels are positively correlated with hemoglobin concentrations, independent of iron homeostasis: a population-based study. *Nutrition Research* 2013; 33(4):279-285.
47. Pedraza DF, Rocha ACD, Sales MC. Deficiência de micronutrientes e crescimento linear: revisão sistemática de estudos observacionais. *Cien Saude Colet* 2013; 18(11):3333-3347.

Artigo apresentado em 26/11/2014

Aprovado em 16/06/2015

Versão final apresentada em 18/06/2015

4. 2 ARTIGO 2

Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira, Patrícia Sampaio, Pascoal Torres Muniz, Marly Augusto Cardoso, for the ENFAC Working Group.

Artigo original publicado

Public Health Nutr. 2016;30:1-9.

DOI: 0.1017/S1368980016001294.



Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children

Cristieli SM Oliveira^{1,2}, Patrícia Sampaio², Pascoal T Muniz² and Marly A Cardoso^{1,3,*} for the ENFAC Working Group†

¹Public Health Nutrition Program, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ²Centre of Health Sciences and Sport, Federal University of Acre, Rio Branco, Brazil; ³Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo 715, São Paulo, SP 01246-904, Brazil

Submitted 14 March 2016: Final revision received 18 April 2016: Accepted 25 April 2016

Abstract

Objective: We evaluated the effect of home fortification with multiple micronutrient powder (MNP) on anaemia and micronutrient status of young Amazonian children.

Design: A pragmatic controlled trial was performed. A control group (CG) of children aged 11–14 months was recruited in the routine of primary health-care centres for assessing anaemia and micronutrient status. At the same time, an intervention group (IG) of infants aged 6–8 months was recruited in the same health centres to receive MNP daily in complementary feeding for 2 months. The IG children were assessed 4–6 months after enrolment (n 112) when they had reached the age of the CG participants (n 128) for comparisons.

Setting: Primary health centres in Rio Branco city, Brazilian Amazon.

Subjects: A total of 240 children aged < 2 years.

Results: In the CG, the prevalence of anaemia (Hb < 110 g/l), iron deficiency (ID; plasma ferritin < 12 µg/l or soluble transferrin receptor > 8.3 mg/l) and vitamin A deficiency (VAD; serum retinol < 0.70 µmol/l) was 20.3%, 72.4% and 18.6%, respectively. Among the IG participants (aged 11–14 months), the prevalence of anaemia, ID and VAD was 15.2%, 25.2% and 4.7%, respectively. The IG had a lower likelihood of ID (prevalence ratio (95% CI): 0.34 (0.24, 0.49)) and VAD (0.25 (0.09, 0.64)).

Conclusions: Home fortification of complementary feeding delivered through primary health care was effective in reducing iron and vitamin A deficiencies among young Amazonian children.

Keywords

Home fortification
Anaemia
Iron
Vitamin A
Micronutrients
Child health
Complementary feeding
Primary health care

Anaemia remains an ongoing challenge worldwide, with important adverse effects on child survival and development⁽¹⁾. Globally, it was estimated that 273 million children of pre-school age were anaemic in 2011⁽²⁾ and that 190 million were vitamin A-deficient in 2009⁽³⁾. Iron deficiency (ID) is widespread and accounts for approximately one-half of anaemia cases in children worldwide⁽⁴⁾. Most of these affected populations are in developing countries, where anaemia often coexists with other micronutrient deficiencies⁽⁵⁾.

Dietary inadequacies with insufficient nutrient intake and limited nutritional diversity during the first 2 years of life are major determinants of anaemia and micronutrient deficiencies in young children⁽⁶⁾. Anaemia may be caused

by many other factors, including infections, inadequate care, essential micronutrient deficiencies (vitamin A, folic acid and vitamin B₁₂), exposure to an unhealthy environment and adverse socio-economic conditions⁽¹⁾.

Micronutrient deficiencies have a significant impact on individuals, including increased morbidity and impaired physical growth, cognitive development and school performance⁽¹⁾. Micronutrient deficiencies also adversely affect societies, resulting in poorer health, lower educational attainment and decreased physical work capacity and productivity, with deleterious consequences on economic development and human capital⁽⁷⁾.

Brazil has a set of control and prevention strategies for anaemia ranging from mandatory fortification of flour to Fe supplementation of at-risk groups. Fe supplementation, although considered an effective strategy, has poor

† See Appendix for the full list of members of the ENFAC Working Group.



adherence because of the adverse effects of ferrous sulfate⁽⁸⁾. Fortification of wheat and corn flour with folic acid and Fe has demonstrated low effectiveness in preventing childhood anaemia among young children⁽⁹⁾. Anaemia remains a public health problem in children across the country, with a prevalence as high as 40% among children under 2 years of age in some locations, such as the Brazilian Amazon⁽¹⁰⁾.

Since 2011, home fortification with multiple micronutrient powder (MNP) has been recommended as an alternative strategy for controlling anaemia and micronutrient deficiency among children 6 to 23 months of age in locations where prevalence is 20% or higher⁽¹¹⁾. Home fortification with MNP combined with educational intervention to promote improved feeding practices for young children is considered an effective strategy for reducing anaemia and ID among children, most notably in low-income countries⁽¹²⁾. For other health outcomes such as linear growth⁽¹³⁾ and vitamin A deficiency (VAD), the use of home fortification with MNP has shown positive effects, although results remain inconclusive^(13,14). However, some studies have found that this approach results in an unsatisfactory incidence of diarrhoea as a side-effect^(14,15).

The present study aimed to evaluate the effectiveness of home fortification of complementary feeding with MNP delivered through the primary health-care units of the National Unified Health System on Hb concentration and the prevalence of anaemia, ID, VAD and other vitamin deficiencies among young Brazilian Amazonian children.

Methods

Study area, design and participants

The present study is part of Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar (ENFAC), a multicentre pragmatic controlled clinical trial carried out in Brazil. Study design details and fieldwork procedures have been previously reported⁽¹⁶⁾. The ENFAC study was designed to assess the impact of MNP on anaemia in young children attending primary health-care clinics in four Brazilian cities (Rio Branco, Goiânia, Olinda and Porto Alegre). For the present analysis, data from Rio Branco were examined to explore the effect of MNP in a region with high social vulnerability. Rio Branco is the capital of the state of Acre, located in the western Brazilian Amazon. In 2010, Rio Branco had a total population of 336 038 people. Of these, 9% were children younger than 4 years of age. Infant mortality in Rio Branco, estimated at 20 per 1000 live births in 2010, is higher than the Brazilian average (16.7 per 1000 live births)⁽¹⁷⁾. Primary health-care coverage under the Family Health Program is low in this state (38.7%)⁽¹⁸⁾.

The study was conducted at six primary health-care units between June 2012 and February 2013. At baseline, the mothers or guardians of children aged 11–14 months receiving routine paediatric care were invited to

participate in the study as the control group (CG). At the same time, an intervention group (IG) of infants aged 6–8 months was recruited through the same health centres to receive home fortification with MNP given once daily in their usual food over a period of 60 d, as per WHO guidelines⁽¹¹⁾. Because of ethical restrictions on collecting blood samples from 6- to 8-month-old infants, we did not collect blood samples from IG participants prior to the intervention. Therefore, the comparison between the two groups was performed when the children in the IG reached the age of the CG children at enrolment.

The eligibility criteria for participation were as follows: (i) parental approval to participate in the study; and (ii) not currently receiving treatment for anaemia as reported by caregivers. Exclusion criteria: included premature birth (<37 weeks' gestation); twins; reported cases of HIV infection, malaria, tuberculosis or haemoglobinopathies; and fever (>39°C) on the day of blood sampling.

A required sample size of at least 105 children in each study group was estimated to detect an increase in mean Hb of 6 g/l with a power of 0.95 and a two-tailed α level of 0.05⁽¹⁹⁾. The sample size was increased to 135 to account for loss to follow-up in the IG.

Intervention

The MNP supplement used in this study was MixMe™, manufactured by DSM Nutritional Products Europe, Ltd and donated by UNICEF. Each sachet contained fifteen vitamins and minerals, including: 10 mg Fe (encapsulated ferrous fumarate), 4.1 mg Zn (zinc gluconate), 150 µg folic acid, 400 µg vitamin A (retinol equivalents), 30 mg vitamin C (ascorbic acid), 5 µg cholecalciferol, 5 mg vitamin E (tocopherol equivalents), 0.5 mg thiamin, 0.5 mg riboflavin, 0.5 mg vitamin B₆, 0.9 µg vitamin B₁₂, 6 mg niacin, 0.56 mg Cu, 90 µg iodine and 17 µg Se.

First, health-care workers were invited to a 1 h learning session provided by the research team before MNP distribution. As previously described⁽¹⁶⁾, the research team provided technical assistance to health-care workers, with written materials to assist development of the MNP intervention and to integrate it with the existing health-care programme. Caregivers were instructed by health-care professionals to mix the contents of one MNP sachet with semi-solid food daily just before serving. They were provided with a 2-month supply with a flexible scheme (60 sachets per child). Adherence was estimated based on quantity of sachets consumed, using data on sachets remaining at home at the end of the trial. Acceptability was assessed with an interview at the end of the trial to assess perceptions of mothers toward MNP (such as side-effects, children's acceptance of food mixed with MNP, type of food used and overall acceptability).

Data collection and biochemical analysis

The CG was enrolled at 11–14 months of age. At baseline, trained fieldworkers performed structured face-to-face interviews with each child's mother or guardian at the



routine health-care centre or during household visits through active search in the territory covered by the primary health units. Interviewers were trained prior to conducting the survey. Additional interviews either by telephone or at home visits were conducted if missing values were identified during the data collection and cleaning stage. The following information was collected: demographic characteristics (child's sex, age and race/ethnicity); socio-economic status (parental education, maternal occupation, number of residents in the household) and access to public services (treated water, garbage collection, type of basic health-care unit); reproductive health variables (maternal age, number of antenatal appointments, birth weight retrieved from child's health record); infant feeding practices (child's age at introduction of weaning foods) and morbidity (diarrhoea, wheezing, cough or fever in the 15 d prior the interview). Infant length was measured by trained research assistants according to standardized procedures⁽²⁰⁾ using portable infant measuring boards (model ES-2000; Sanny, Los Angeles, CA, USA). Each measurement was repeated and the mean value calculated. Z-scores for length/height-for-age (HAZ) were calculated according to the WHO child growth standards⁽²¹⁾. Stunting was defined as $HAZ < -2.0$ ⁽²⁰⁾.

The IG infants were enrolled at 6–8 months of age to receive the intervention. Four to six months after enrolment, when the children in the IG reached the age of the CG children at enrolment, research interviewers performed the same data collection procedures as described above for the CG children, with additional questions about MNP consumption and a count of leftover sachets at the end of the trial. Common semi-solid food used for consumption of the sachet was also asked.

Biochemical analysis

A sample of fasting (≥ 3 h) venous blood was collected in the morning on a day scheduled with caregivers (at enrolment for the CG and 4–6 months after enrolment for the IG children). At the laboratory, whole blood aliquots collected in EDTA-containing vacuum tubes were used to measure Hb concentrations on portable haemoglobinometers (Hb301; HemoCue®, Angelholm, Sweden) by trained nurses following recommended standardization procedures⁽²²⁾. A separate blood sample was protected from light and centrifuged within 1 h of collection; serum and plasma samples were frozen at -20°C before being shipped to São Paulo on dry ice and maintained at -70°C until further analysis. In São Paulo, plasma ferritin and soluble transferrin receptor concentrations were measured with commercially available enzyme immunoassays (Ramco, Houston, TX, USA). C-reactive protein >5 mg/l and α_1 -acid glycoprotein >1 g/l were defined as acute and chronic inflammation⁽²³⁾, respectively, and were measured with the IMMAGE Immunochemistry System (Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

Anaemia, ID and iron-deficiency anaemia (IDA) were defined according to Hb, plasma ferritin and soluble transferrin receptor as follows: anaemia was defined as $Hb < 110$ g/l; ID was defined as plasma ferritin < 12 $\mu\text{g/l}$ or soluble transferrin receptor > 8.3 mg/l; IDA was defined as ID occurring in anaemic children. Serum folate and vitamin B₁₂ concentrations were measured using commercial fluoroimmunoassays (Perkin Elmer, Wallac Oy, Turku, Finland). Folate deficiency was defined as serum folate < 10 nmol/l and vitamin B₁₂ deficiency as serum vitamin B₁₂ < 150 pmol/l⁽²⁴⁾.

Serum concentrations of β -carotene, retinol and vitamin E were measured with HPLC methods (HP-1100 HPLC system; Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) as previously described⁽²⁵⁾. Serum retinol concentration < 1.05 $\mu\text{mol/l}$ and < 0.70 $\mu\text{mol/l}$ was used to indicate vitamin A insufficiency and VAD, respectively⁽²⁴⁾. Vitamin E insufficiency was defined as serum vitamin E level < 11.6 mmol/l. Frozen samples were analysed within 6 months of collection. Laboratory results were provided to the caregivers or community health workers for further follow-up and treatment when necessary.

Statistical analysis

We used an intent-to-treat analysis; i.e. we compared main outcomes in the IG with those in the CG, regardless of adherence to intervention. The primary outcome measure was the difference in mean Hb. Secondary outcome measures were the prevalence of anaemia, ID, VAD and other vitamin deficiencies and mean HAZ. Median values and interquartile ranges were calculated for micronutrient concentrations and continuous covariates according to outcome status. Pearson's χ^2 test was used to examine differences in proportions and Student's *t* test or the Mann–Whitney *U* test was used to evaluate differences in continuous variables between groups. We used Poisson regression models with robust variance to estimate values for the prevalence ratios with 95% confidence intervals for the outcome variables. Differences were considered significant at $P < 0.05$. All *P* values were derived from two-sided statistical tests. We used the statistical software package STATA 13.0 for all analyses.

Results

Figure 1 shows the flowchart of participant recruitment and selection for the present study. A total of 326 children were eligible for inclusion in the present analysis. Of these, 133 children aged 11–14 months were selected as the CG. Parents of five eligible CG children refused participation; thus, the remaining 128 guardians were interviewed and blood collection was scheduled for their children. In the IG, 193 children were enrolled by their primary health-care providers to receive MNP; thirty-nine were lost during follow-up, parents of eighteen declined

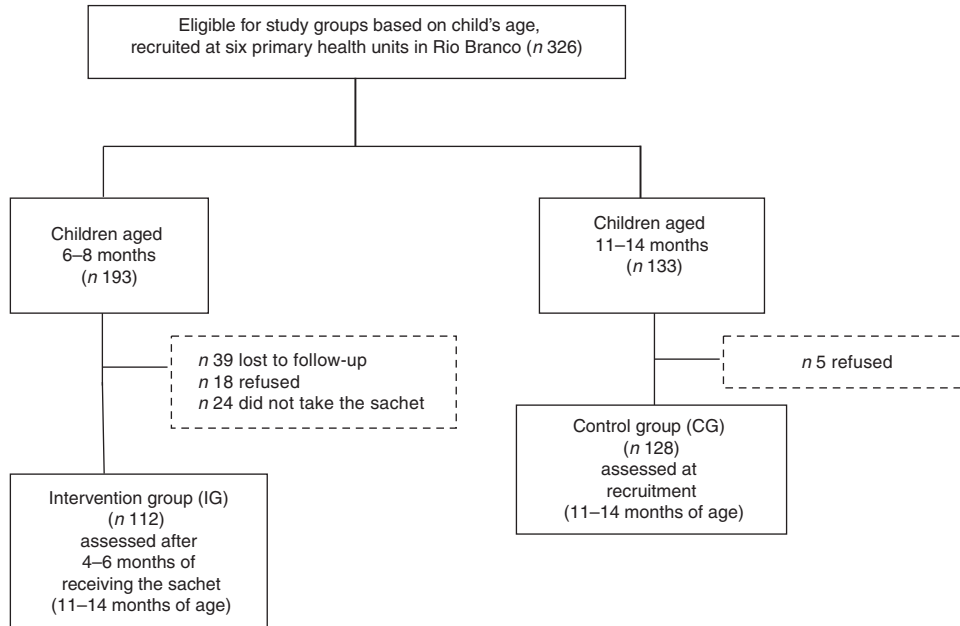


Fig. 1 Flowchart of study participants, Rio Branco, western Brazilian Amazon, 2012

participation at the recruitment and twenty-four did not take the sachets from the health professionals. The remaining 112 children were included in the analysis as the IG.

The sociodemographic characteristics of participants were similar in both study groups (Table 1). The median age of the mothers was 24 years; maternal education was 10 years for the CG and 11 years for the IG.

The prevalence of anaemia was similar in the study groups, but the prevalence of ID, IDA and VAD was significantly lower in the IG ($P < 0.001$) than the CG (65.2% lower for ID, 73.0% lower for IDA and 74.8% lower for VAD; $P < 0.001$). The proportion of infants with vitamin A insufficiency and vitamin E insufficiency was 75.0% and 54.2% lower, respectively, in the IG than in the CG (Table 2). The mean Hb values were similar in the two study groups (CG: mean 117.0 (SD 10.0) g/l; IG: mean 118.4 (SD 10.6) g/l; $P = 0.325$, *t* test). The prevalence ratio (95% CI) for anaemia, ID, IDA and VAD for IG *v.* CG children was 0.74 (0.42, 1.30), 0.34 (0.24, 0.49), 0.26 (0.10, 0.68) and 0.25 (0.09, 0.64), respectively. The prevalence of stunting in the CG was 7.3% (nine cases) while that in the IG was 0.9% (only one case). The mean HAZ value was higher in the IG than in the CG (CG: mean -0.26 (SD 1.27); IG: mean 0.26 (SD 1.10); $P < 0.001$, *t* test). The prevalence of VAD and ID in the IG in the absence of inflammation (serum C-reactive protein < 5 mg/l and α_1 -acid glycoprotein < 1 g/l) was significantly lower, 12.5% and 52.1%, respectively (data not shown).

The intervention had no effect on the reported episodes of diarrhoea or fever in the prior 15 d or hospitalization in the prior 12 months. The frequencies of reported episodes of cough and wheezing were significantly higher in the CG than

in the IG (Table 2). Multiple deficiencies (ID, VAD, vitamin B₁₂ deficiency) were present in 3.9% of the children, all of them in the CG. Only 7% of the children had concurrent VAD and ID; none of these were in the IG. There were two cases of folate deficiency in the IG (1.9%; data not shown).

The overall compliance with the recommended MNP supplementation (60 sachets) was 29.0%, with a median (range) number of MNP sachets consumed per child of 45 (10–60). Approximately 69.5% of mothers reported that their child consumed ≥ 30 sachets. Acceptability of the sachets by the child was reported as good or excellent by 65.5% of mothers/caregivers. The most frequent reasons for leftover sachets were rejection by the child (88.5%) and mother/caregiver forgetting to offer the sachet or thinking it was unnecessary (11.5%). The most common semi-solid food used for consumption of the sachet was mashed vegetables with eggs, meat or rice and beans (68.0%), followed by porridge (20.6%). Mashed fruits were used for sachet consumption in 11.3% of cases (data not shown).

The acceptability and adherence of the caregivers did not differ significantly based on the type of weaning food introduced; type of food also had no effect on biochemical indicators (data not shown). Although the type of food used for sachet administration had no influence on acceptability or adherence in children, it did have an effect on the frequency of anaemia. Children who received the sachet in porridge had a higher frequency of anaemia (30.0%, $n = 6$) than those who used semi-solid food such as mashed vegetables with eggs, meat or rice and beans or fruits (11.7%, $n = 9$; $P = 0.04$; data not shown). Among reported side-effects (4.6%), diarrhoea was the most common (41.7%).

**Table 1** Characteristics of the participants according to study group, Rio Branco, western Brazilian Amazon, 2012

Variable	Control group, CG (n 128)*		Intervention group, IG (n 112)*		P†
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (months)	12.91	0.89	12.70	1.01	0.100
	n	%	n	%	P‡
Male	71	55.5	53	47.3	0.208
Birth weight (g)					0.379
<3500	96	75.6	79	70.5	
≥3500	31	24.4	33	29.5	
Race/ethnicity					0.259
Brown	104	88.1	100	92.6	
Non-brown	14	11.9	8	7.4	
Maternal education <9 years	44	36.4	42	38.5	0.734
Paternal education <9 years	50	43.5	44	41.9	0.814
Number of maternal children					
1	58	45.3	51	45.5	0.972
≥2	70	54.7	61	54.5	
Number of children <5 years in the household					0.970
1	90	70.3	79	70.5	
≥2	38	29.7	33	29.5	
Sanitary sewer					0.102
Without connection	55	44.4	38	33.9	
Connection to the public system	69	55.7	74	66.1	
Adequate treatment of drinking water	91	71.1	82	73.9	0.632

*Totals differ from the total number of study children due to missing values for some variables.

†From Student's *t* test.

‡From Pearson's χ^2 test.

Table 2 Prevalence of anaemia, morbidity and biochemical indicators according to study group, Rio Branco, western Brazilian Amazon, 2012

Variable	Control group, CG (n 128)*		Intervention group, IG (n 112)*		P†
	n	%	n	%	
Anaemia‡	26	20.3	17	15.2	0.301
ID§	92	72.4	27	25.2	<0.001
IDA	22	17.3	5	4.7	0.003
VAD¶	23	18.6	5	4.7	<0.001
VAI**	65	52.4	14	13.1	<0.001
VEI††	91	73.4	36	33.6	<0.001
VB ₁₂ D‡‡	23	19.5	37	34.9	0.009
CRP > 5 mg/l	26	21.0	10	9.5	0.018
AGP > 1 g/l	51	41.1	28	26.7	0.022
ID and VB ₁₂ D, combined	19	14.8	7	6.3	0.003
Morbidities in the last 15 d					
Diarrhoea	35	27.6	28	25.0	0.654
Fever	61	47.7	42	37.5	0.113
Cough	88	68.8	42	37.5	<0.0001
Wheezing	59	46.1	10	8.9	<0.0001
	Median	IQR	Median	IQR	P§§
PF (µg/l)	14.98	13.53–16.71	33.14	28.02–37.15	<0.001
sTfR (mg/l)	9.99	8.86–10.91	5.23	3.76–6.11	<0.001
Serum β-carotene (µmol/l)	0.22	0.18–0.26	0.26	0.23–0.30	0.014
Serum vitamin E (µmol/l)	7.00	5.51–8.18	14.8	12.78–16.01	<0.001

ID, iron deficiency; IDA, iron-deficiency anaemia; VAD, vitamin A deficiency; VAI, vitamin A insufficiency; VEI, vitamin E insufficiency; VB₁₂D, vitamin B₁₂ deficiency; CRP, C-reactive protein; AGP, α₁-acid glycoprotein; PF, plasma ferritin; sTfR, soluble transferrin receptor; IQR, interquartile range.

*Totals differ from the total number of study children due to missing values.

†From Pearson χ^2 test.

‡Defined as Hb <110 g/l.

§Defined as PF <12 µg/ml or sTfR > 8.3 mg/l.

||Hb <110 g/l with PF <12 µg/ml or sTfR > 8.3 mg/l.

¶Defined as serum retinol <0.70 µmol/l.

**Defined as serum retinol <1.02 µmol/l.

††Defined as serum vitamin E <11.6 µmol/l.

‡‡Defined as serum vitamin B₁₂ ≤ 150 pmol/l.

§§From Mann–Whitney *U* test.



Discussion

In the present study, home fortification with MNP daily for 2 months did not effectively reduce anaemia among young Amazonian children. However, the supplementation had a significant impact on ID and IDA in children in the IG, with improvements in Fe status, when compared with young children who attended at the routine health care without MNP. The observed ID reduction of 66% (prevalence ratio = 0.34; 95% CI 0.24, 0.49) was higher than that documented in a systematic Cochrane review (51%)⁽¹¹⁾.

Anaemia is considered the last stage of ID. Children who have ID without anaemia do not have sufficient Fe stores to mobilize if the body demands more Fe. Thus, if Fe is not provided, ID can progress to IDA, the most severe form of ID⁽²⁶⁾. One explanation for the lack of impact in our study might be related to the higher mean Hb levels observed in both study groups compared with previous estimates. Because our study children were recruited at the primary health-care service, it is likely that the babies and their mothers received ferrous sulfate supplementation during their routine care at primary health-care units in the Amazon area⁽²⁷⁾.

A recent review of the effects of food fortification on health and nutritional status reported that the impact of food fortification was greater in those with poorer nutritional status at baseline and that there was a greater haematological impact from food fortification with Fe and multiple micronutrient supplements in marginalized at-risk populations⁽⁵⁾. Thus, the effects of MNP may vary according to the underlying nutritional status of the target population, duration of the intervention, administration protocol and age group, as has been shown in other trials⁽¹⁵⁾.

Another important finding of our pragmatic trial was the substantial reduction in the prevalence of VAD among the IG children when compared with children attending the routine primary health care at the same age interval. This result corroborates the findings summarized in recent systematic reviews^(13,14) and those found in other studies⁽²⁸⁾, which reported that MNP affects vitamin A status. According to Salam *et al.*⁽¹⁴⁾, MNP reduced the prevalence of retinol deficiency by 21% (relative risk = 0.79; 95% CI 0.64, 0.98). In contrast, other studies have not found a significant effect of MNP on vitamin A status⁽²⁹⁾.

Mason *et al.*⁽³⁰⁾ proposed that vitamin A policies be reconsidered, because frequent regular vitamin A intake at physiological levels through food-based approaches, including fortification and regular low-dose supplementation, is highly effective at increasing serum retinol and reducing VAD, whereas high-dose vitamin A at 6-month intervals does not reduce the prevalence of VAD. Although the biological mechanisms for the effect of vitamin A supplementation are unclear, the main argument for the low effectiveness of high-dose vitamin A in increasing serum retinol levels is based on studies conducted in the

Philippines⁽³¹⁾, which found that this increase is transitory, with retinol returning to pre-dose levels in less than 2 months. Three large recent studies on the effect of neonatal vitamin A supplementation⁽³²⁻³⁴⁾ reported that high-dose vitamin A did not have any benefit on survival in children under 6 months of age in Tanzania and Ghana. Only a study performed in India⁽³⁴⁾ showed some evidence of survival benefit among infants at 6 months of age, probably because that population has high rates of infant mortality and widespread maternal VAD.

Previous studies have not found an association between MNP use and improvement in anthropometric outcomes^(28,35) while others identified a small effect⁽¹⁵⁾. In our study, we observed a higher mean HAZ in the IG than in the CG, probably related to similar frequencies of recent episodes of diarrhoea and fever in the two groups as higher diarrhoea frequency could reduce the growth benefits of MNP⁽¹⁵⁾. Beyond that, there was a significantly lower frequency of cough and wheezing in the prior 15 d and a lower percentage of children with inflammation/infection in the IG. It is noteworthy that the incidence of diarrhoea in our study was high among children in both groups (~26%). Young children in the Brazilian Amazon have been exposed to adverse living conditions for a long time. This chronic exposure can change the immediate responses of the immune system, such as C-reactive protein concentrations, to infection⁽³⁶⁾.

Children's susceptibility to morbidity in the first years of life can have short-term effects on growth and nutrition⁽³⁶⁾. Morbidity can directly affect nutrient concentrations through decreased appetite, whereas indirect effects are usually through alterations in immune activity. The effects of disease on nutritional status are influenced by both the duration and severity of illness⁽²³⁾.

Although improvements in the quality of complementary feeding could not be adequately assessed in our study, serum concentrations of vitamin E and β -carotene were higher among the IG participants than in the CG. These micronutrients are considered good indicators of regular consumption of fruits and vegetables, which may indicate an improvement in the children's feeding patterns. Vitamin E insufficiency was 54.2% lower in the IG than in the CG, suggesting good adherence to the use of the sachets together with a range of different foods. Because the use of the sachets requires their addition to foods suitable for young children (such as mashed fruits and vegetables or rice and beans), this strategy offers an opportunity to promote healthy complementary feeding, further improving the benefits of fortification. Serum folate concentrations were similar in both study groups, with the low prevalence of folate deficiency probably related to mandatory fortification of flour in Brazil.

In the present study, MNP was well accepted by caregivers and children once its use and perceived beneficial effects on children's health were considered by mothers and health professionals. Acceptability rates for MNP have



generally been above 83% in studies in developing countries, although rates are somewhat lower in studies performed in developed countries such as Canada (60%)⁽³⁷⁾. A systematic review of the effectiveness of MNP interventions found high acceptability with variable adherence⁽¹²⁾. However, it is likely that increased knowledge and engagement of health professionals and caregivers concerning the use of MNP could have increased the adherence, resulting in a greater impact on health outcomes.

Previous studies have reported that lack of knowledge and experience among professionals and caregivers in the use of MNP limits its use⁽³⁸⁾. Both adherence and acceptability can be increased with adjustments in the distribution model, such as providing better guidance to caregivers, integration with the actions already performed by the health-care team, regular monitoring of children through household visits by community health workers and MNP administration frequency. Equally important in the success of the intervention is that mothers have a strong understanding of the importance of vitamins and minerals for their children⁽³⁹⁾.

Our study has some limitations. The study design did not allow randomization or blinding. The best study design for an effectiveness trial is a cluster-randomized controlled trial. However, ethical restrictions in our routine paediatric care did not allow collection of blood samples to screen infants at baseline as part of an alternative strategy to prevent anaemia. Thus, a pragmatic approach using a CG just before the intervention period was feasible in this setting. Despite these limitations, our results provide valuable information about MNP intervention through primary health care in the Brazilian Amazonian region.

Conclusion

In summary, this is the first pragmatic trial of MNP use in the Brazilian Amazon to be reported. In light of our findings, we propose that home fortification of complementary feeding with MNP is effective as a public health strategy for preventing and controlling Fe and vitamin A deficiencies in young children. This strategy may also contribute to improved child feeding practices, with potential benefits in reducing susceptibility to infection and, consequently, in improving health profiles. Our findings may provide better understanding and guide future development of MNP-effectiveness trials in Latin America countries. Large-scale studies measuring the impact of fortification on health outcomes such as morbidity are still needed, particularly studies that monitor children over an extended period of time.

Acknowledgements

Acknowledgements: The authors are profoundly grateful to all the children and their families who participated in the

study, to the health professionals of Rio Branco and to the fieldwork research team for valuable assistance. *Financial support:* This work was supported by the Ministry of Health of Brazil with administrative and financial management by the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq) (grant number 552747/2011-4). C.S.M.O. was supported by a PhD scholarship from Fundação de Amparo à Pesquisa do Acre (FAPAC). The views expressed on this paper do not necessarily reflect those of the Ministry of Health of Brazil. Neither of the organizations involved in supporting this work had a role in the analysis or interpretation of the data. *Conflict of interest:* None to declare. *Authorship:* C.S.M.O., P.S. and P.T.M. participated in fieldwork. C.S.M.O. conducted the data analysis and wrote the initial version of the manuscript. M.A.C. reviewed data analysis, interpretation and the manuscript writing. All authors have read and approved the final manuscript. *Ethics of human subject participation:* This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the human ethical review board of the School of Public Health, University of São Paulo, Brazil. Written informed consent for participation was obtained from parents or guardians before enrolment. This study is part of a multicentre study registered at www.ensaio.sclnicos.gov.br as RBR-5ktv6b.

References

1. World Health Organization (2001) *Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers*. Geneva: WHO.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM *et al.* (2013) Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* **1**, e16–e25.
3. World Health Organization (2009) *Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency*. Geneva: WHO.
4. World Health Organization (2008) *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia*. Geneva: WHO.
5. Das JK, Salam RA, Kumar R *et al.* (2013) Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. *Syst Rev* **2**, 67.
6. Arsenault JE, Yakes EA, Islam MM *et al.* (2013) Very low adequacy of micronutrient intakes by young children and women in rural Bangladesh is primarily explained by low food intake and limited diversity. *J Nutr* **143**, 197–203.
7. Bailey RL, West KP Jr & Black RE (2015) The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* **66**, Suppl. 2, S22–S33.
8. Cembranel F, Dallazen C & Gonzalez-Chica DA (2013) Effectiveness of ferrous sulfate supplementation in the prevention of anemia in children: a systematic literature review and meta-analysis. *Cad Saude Publica* **29**, 1731–1751.



9. Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD *et al.* (2012) Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutr* **15**, 1796–1801.
10. Garcia MT, Granado FS & Cardoso MA (2011) Complementary feeding and nutritional status of 6–24-month-old children in Acrelândia, Acre State, Western Brazilian Amazon. *Cad Saude Publica* **27**, 305–316.
11. World Health Organization (2011) *Use of Multiple Micronutrient Powders for Home Fortification of Foods Consumed by Infants and Children 6–23 Months of Age*. Geneva: WHO.
12. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE *et al.* (2011) Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, CD008959.
13. Allen LH, Peerson JM & Olney DK (2009) Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr* **139**, 1022–1030.
14. Salam RA, MacPhail C & Das JK (2013) Effectiveness of micronutrient powders (MNP) in women and children. *BMC Public Health* **13**, 22.
15. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP *et al.* (2013) Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet* **382**, 29–40.
16. Cardoso MA, Augusto RC, Bortolini GA *et al.* (2016) Effect of providing multiple micronutrients in powder through primary healthcare on anemia in young Brazilian children: a multi-centre pragmatic controlled trial. *PLoS One* **11**, e0151097.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010) Cidades. Resultados da amostra do Censo Demográfico 2010. <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=120040> (accessed May 2014).
18. Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica (2014) Portal da Saúde. Histórico de Cobertura da Saúde da Família. Equipes da Saúde da Família. Fonte: MS/SAS/DAB e IBGE. http://dab.saude.gov.br/dab/historico_cobertura_sf/historico_cobertura_sf_relatorio.php (accessed May 2014).
19. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS *et al.* (2001) *Designing Clinical Research*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
20. World Health Organization (1995) *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee*. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO.
21. World Health Organization (2006) WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* **450**, S76–S85.
22. Burger SE & Pierre-Louis JN (2003) *A Procedure to Estimate Accuracy and Reliability of HemoCue Measurements of Survey Workers*. Washington, DC: International Life Sciences Institute.
23. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S *et al.* (2010) Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **92**, 546–555.
24. World Health Organization (2008) Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B₁₂ deficiencies. *Food Nutr Bull* **29**, Suppl. 2, S238–S244.
25. Gomes LF, Alves AF, Sevanian A *et al.* (2004) Role of β_2 -glycoprotein I, LDL-, and antioxidant levels in hypercholesterolemic elderly subjects. *Antioxid Redox Signal* **6**, 237–244.
26. Abdullah K, Thorpe KE, Mamak E *et al.* (2015) Optimizing early child development for young children with non-anemic iron deficiency in the primary care practice setting (OptEC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **16**, 132.
27. Cardoso LSM, Mendes LL & Velasquez-Melendez G (2013) Antenatal care differences in Brazilian urban and rural areas: a cross-sectional population-based study. *Rev Min Enferm* **17**, 85–92.
28. Suchdev PS, Ruth LJ, Woodruff BA *et al.* (2012) Selling Sprinkles micronutrient powder reduces anemia, iron deficiency, and vitamin A deficiency in young children in Western Kenya: a cluster-randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **95**, 1223–1230.
29. Serdula MK, Lundeen E, Nichols EK *et al.* (2013) Effects of a large-scale micronutrient powder and young child feeding education program on the micronutrient status of children 6–24 months of age in the Kyrgyz Republic. *Eur J Clin Nutr* **67**, 703–707.
30. Mason J, Greiner T, Shrimpton R *et al.* (2014) Vitamin A policies need rethinking. *Int J Epidemiol* **10**, 1–10.
31. Pedro MR, Madriaga JR, Barba CV *et al.* (2004) The national vitamin A supplementation program and subclinical vitamin A deficiency among preschool children in the Philippines. *Food Nutr Bull* **25**, 319–329.
32. Masanja H, Smith ER, Muhili A *et al.*; Neovita Tanzania Study Group (2015) Effect of neonatal vitamin A supplementation on mortality in infants in Tanzania: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **385**, 1324–1332.
33. Edmond KM, Newton S, Shannon C *et al.* (2015) Effect of early neonatal vitamin A supplementation on mortality during infancy in Ghana (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **385**, 1315–1323.
34. Mazumder S, Taneja S, Bhatia K *et al.*; Neovita India Study Group (2015) Efficacy of early neonatal supplementation with vitamin A to reduce mortality in infancy in Haryana, India: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* **385**, 1333–1342.
35. Kounnavong S, Sunahara T, Mascie-Taylor CG *et al.* (2011) Effect of daily versus weekly home fortification with multiple micronutrient powder on haemoglobin concentration of young children in a rural area, Lao People's Democratic Republic: a randomised trial. *Nutr J* **10**, 129.
36. Dewey KG & Mayers DR (2011) Early child growth: how do nutrition and infection interact? *Matern Child Nutr* **7**, 129–142.
37. Dewey KG, Yang Z & Boy E (2009) Systematic review and meta-analysis of home fortification of complementary foods. *Matern Child Nutr* **5**, 283–321.
38. Jefferds ME, Oganje L, Owuor M *et al.* (2010) Formative research exploring acceptability, utilization, and promotion in order to develop a micronutrient powder (Sprinkles) intervention among Luo families in western Kenya. *Food Nutr Bull* **31**, 2 Suppl., S179–S185.
39. Geltman PL, Hironaka LK, Mehta SD *et al.* (2009) Iron supplementation of low-income infants: a randomized clinical trial of adherence with ferrous fumarate sprinkles versus ferrous sulfate drops. *J Pediatr* **154**, 738–743.

Appendix

The ENFAC Working Group

Marly Augusto Cardoso, Rosângela Aparecida Augusto, Fernanda Cobayashi (Departament of Nutrition, University of São Paulo, São Paulo, Brazil); Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira, Pascoal Torres Muniz (Centre of Health Sciences and Sport, Federal University of Acre, Rio Branco, Brazil); Maria Claret C.M. Hadler, Maria do Rosário G. Peixoto (School of Nutrition, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil); Pedro Israel C. Lira, Leopoldina



Augusta S. Sequeira (Department of Nutrition, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil); Márcia Maria Tavares Machado (Department of Preventive Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil); Márcia Regina Vitolo, Daniela Cardoso Tietzmann

(Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil); Patrícia Constante Jaime, Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Gisele Ane Bortolini, Sara Araújo da Silva (Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Ministry of Health, Brasília, Brazil).

4.3 ARTIGO 3

Acceptability and factors associated with low adherence to fortification with multiple micronutrient powder in children in the Western Brazilian Amazon

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira, Zohra S Lassi, Rosângela Aparecida Augusto, Pascoal Torres Muniz, Marly Augusto Cardoso, for the ENFAC Working Group.

Artigo original em fase preliminar de preparação (2018), a ser submetido à revista *BMC Public Health*.

Acceptability and factors associated with low adherence to fortification with multiple micronutrient powder in children in the Western Brazilian Amazon

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira^{1,2}, Zohra S Lassi³, Rosângela Aparecida Augusto¹, Pascoal Torres Muniz², Marly Augusto Cardoso^{1,4}, for the ENFAC Working Group.

Authors' affiliations:

¹Public Health Nutrition Program, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Centre of Health Sciences and Sport, Federal University of Acre, Rio Branco, Brazil

³Robinson Research Institute, University of Adelaide, Adelaide, Australia

⁴Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Corresponding author: M. A. Cardoso. Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo. Avenida Dr. Arnaldo 715, São Paulo, SP, 01246-904, Brazil. Phone/fax number: +55 11 3061 7705. E-mail: marlyac@usp.br.

Word count: abstract – 312, main text – 3848

Number of references: 40

Number of tables: 3

Abstract

Background: Home fortification (HF) with multiple micronutrient powders (MNP) is an effective strategy which when consumed by children, has shown favorable results in reducing anemia and iron deficiency in developing countries. However, the lack of compliance has been a barrier to its success. Few studies have evaluated the factors that influence MNP adherence in order to improve the effectiveness of its implementation. The present study evaluated the use, acceptability and factors associated to the caregivers' adherence to the HF with MNP.

Methods: A pragmatic, controlled clinical trial was conducted among children recruited in the routine pediatric from the primary health care in the Western Brazilian Amazon region. For the present analysis, 107 children aged 6–8 months followed for 4 to 6 months with complete information about adherence to the MNP were evaluated. Adherence was calculated considering the quantity of sachets consumed, when the fieldworkers checked unconsumed sachets at the end of the trial.

Results: Although the child's acceptability to the MNP sachet has been considered good or excellent by 65.5% of caregivers, the complete adherence to the strategy (60 sachets in 2-3 months) was low (29%). Using Poisson regression models adjusted for child's age and *per capita* income, the factors related to the low adherence to the use of the MNP sachet were: hospitalization of the child in the year prior to the survey [prevalence ratio (CI 95%): 1.68 (1.14, 2.45)], having a teenage mother [1.48 (1.01; 2.18)] and early introduction of infant formula [1.92 (1.13; 3.29)].

Conclusion: In an area with marked social inequities in access to goods and services and high burden of morbidity, our findings reinforce the importance of permanent nutritional counseling concerning the healthy eating practices in childhood, the need of improvement in the morbidity management and the increased attention paid to adolescent mothers in interventions programs into primary health care service in this region of Amazonia.

Keywords: multiple micronutrient powders, anemia, adherence, factors associated, young children, complementary feeding

Background

Anemia is a major public health problem affecting 1.62 billion people globally [1]. Although anemia is influenced by different factors, iron deficiency (ID) is thought to be the main cause, accounting for about half of the disease's global incidence [2].

Iron deficiency, when moderate or severe, can lead to impaired cognitive, motor and behavioral development in young children [3-6], besides the negative effect on human capital and losses of billions of dollars annually owing to impaired work capacity [6].

It is known that, multiple micronutrient deficiencies frequently occur simultaneously. Separate and joint effects of micronutrient deficiencies during the critical period from preconception to two years of age may be associated with irreversible physical and cognitive consequences and increased neonatal mortality and morbidity [7], as well on health and economic growth [6].

Efficient strategies to solve these nutritional deficiencies include supplementation, fortification and improving dietary quality [3]. However, some of them, such as iron supplementation in its traditional form, demonstrate poor adherence because of side effects, and its effectiveness in terms of public health has produced discouraging results. Its compliance has also been affected by poor distribution, monitoring mechanisms [8] and limited shelf life for the most bioavailable forms of iron.

Home fortification (HF) with multiple micronutrients powders (MNP) is a low-cost, effective strategy, also referred as point-of-use fortification or *Sprinkles*®, which when consumed by children, has shown favorable results in reducing anemia and iron deficiency in different regions of Africa, Caribe, Asia [9-11] and of the Brazilian Amazon [12]. It has also presented benefits on serum retinol concentration [10,12], morbidities [12] and growth [13], particularly when their enhance formulation is used [14]. Although few studies have assessed long-term outcomes as growth and their results are still conflicting [9,13,15].

Furthermore, other advantage of the HF includes its accessibility to the poorest families, who most of the time have limited access to micronutrient rich foods, particularly the animal source foods. In addition, higher acceptance has been found in some studies in more controlled situations, where the fieldworkers deliver and monitor the intervention regularly [16-18]. Despite of these, the lack of compliance has been a barrier to its success in several countries [11].

In Brazil, the prevalence of anemia among children is 40% considering population-based surveys, which may reach 60% for those assisted by health centers [19] and until 75% among those with greater vulnerability, as is the case of children under 2 years living in the rural north of the country [20]. Since 2015, the Brazilian Ministry of Health has implemented a program called “NutriSUS” to offer MNP to young children [21]. Although this strategy has been initially implemented for children attending day-care centers, there is a paucity of evidence to understand on how caregivers can be convinced to regularly give their children micronutrient supplements in the home environment [22].

In this context, where there are few studies that have evaluated adherence and those existing are restricted mostly to the number of sachets, more studies about the factors that influencing children’s adherence to MNP are required aiming to ameliorate its use by caregivers and to improve the effectiveness of implementation, considering the local system and the socio-economic conditions. Thus, in order to contribute with this discussion, we aimed to evaluate the use, acceptability and the factors associated with the low adherence to MNP among young Amazonian children.

Material and Methods

Study design and population

The *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar* (ENFAC), a pragmatic, controlled clinical trial, was conducted between June 2012 and June 2013 in different regions of Brazil. Study design has been detailed elsewhere [23]. In summary, the ENFAC study was mainly designed to assess the impact of MNP on anaemia in young children attending primary health-care clinics in four Brazilian cities (Rio Branco, Goiânia, Olinda and Porto Alegre).

For the present analysis, data from the intervention group (IG) of ENFAC performed in the city of Rio Branco were examined to investigate the factors associated with the adherence to MNP. Rio Branco is the capital of the state of Acre, located in the north of the country, in the western Brazilian Amazon and, in 2010, had a total population of 336, 038 people, of which, 9% were children younger than 4 years of age. In the year of the study, the primary health-care coverage under the Family Health Program was considered low in this city (38.7%). The study population consisted of children aged 6–8 months who attended at six

primary health-care units, belonging to the IG of the main study carried out in Rio Branco, as reported in details elsewhere [12]. At baseline, the intervention group (IG), children aged 6–8 months, were enrolled during routine pediatric care to receive home fortification with MNP by healthcare workers. In this study, we used intent-to-treat analysis.

Children whose parents provided an approval for participation and those had no previous history of receiving treatment for anemia were eligible for participation. Children who had a premature birth (<37 weeks' gestation); twins; reported cases of HIV infection, malaria, tuberculosis, or genetic hemoglobin disorders; and fever (>39 °C) on the day of blood sampling were excluded.

The sample size was calculated for the main study, in which at least 105 children in each study group were required to detect differences in hemoglobin concentrations between intervention and control groups. Considering an additional of 20% to cover possible losses and refusals, about 126 children were needed to allow the detection of difference in the prevalence of ID between CG and IG, with 95% power and 0.05 significance level [23]. Of these, we had information filled about the sachet intake for 112 children belonging to the IG. Of these, 5 did not report on the use of the sachet. The final sample for this analyses was of 107 children with adherence information at baseline. In this pragmatic trial, we did not collect blood samples from the children prior to the intervention because of ethical issues for blood collection from 6- to 8-month infants in the routine primary health care. The IG was assessed 4-6 months later when the children reached the age of the CG children at enrolment.

This study was conducted according to the guidelines laid down by the Declaration of Helsinki, and all procedures involving human subjects were approved by the Human Ethical Review Board of the School of Public Health of the University of São Paulo. Written informed consent was obtained from each child's caregiver before enrolment. This study was registered at www.ensaiosclinicos.gov.br as RBR-5ktv6b.

Intervention and MNP adherence

Prior to the beginning of the study, the research team provided technical assistance to health workers, with materials to support develop the MNP intervention and to integrate it into the existing Brazilian Health Infant Programme. The training session on MNP distribution focused mainly on the following issues: definition of anemia and the importance to prevent it; food sources of iron; major risk groups for anemia; HF as a new complementary

strategy to be evaluated; target age group; information on the use of the sachet (quantity, frequency and duration of giving, mixing with child's food in one of the main meals, the consistency of the food with which to mix it and use of the child's usual diet); what the mother should do if she forgets to give them, absence of side effects; and guidelines for not heating the sachet, do not mix it in liquid or hard foods).

The higher-level healthcare workers (doctors and nurses) were able to prescribe 60 sachets of MNP, to be used daily in complementary feeding over a period of 2–3 months, in a flexible regimen. The community health workers (CHWs) were responsible to accompany the caregivers through home visits reinforcing the counseling provided by healthcare workers and clarifying doubts and misconceptions about the use of the sachet. The MNP (MixMe™, DSM Nutritional Products Europe, Ltd.) contained 15 micronutrients: iron, vitamin A, zinc, vitamin D₃, vitamin E, vitamins B₁, B₂, and B₆, folic acid, niacin, vitamin B₁₂, vitamin C, selenium, copper and iodine; and were presented as part of appropriate feeding practices, encouraging caregivers to find acceptable ways of giving appropriate semi-solid foods (mashed fruits and vegetables or even rice and beans) and mixing these sachets to them before serving [25].

The acceptability of the sachet was evaluated through questions about the mother's sensory perception of the child's acceptance, reasons for leaving sachets, the presence of side effects as well as the foods most commonly used for their consumption. Caregivers were also asked about how was the overall acceptability of the sachet by the child: excellent, good, fair or poor.

Adherence was analyzed based on the quantity of sachets distributed that were consumed, when the fieldworkers checked the unused sachets at the end of the trial [26, 27]. For definition of complete adherence, the consumption of the 60 sachets prescribed was considered. The adherence/compliance was dichotomized based on the first tertile (30 sachets) such that $0 = \text{High adherence } (> 2^{\text{nd}} \text{ tertile})$ and $1 = \text{Low adherence } (\leq \text{tertile})$.

Data collection

At baseline, each child's mother or caregiver was invited to participate in this study. Data collection was carried out by trained fieldworkers through a face-to-face interview with the children's caregivers. The questionnaire was applied four to six months after enrolment and inquired information on the following topics: demographic characteristics (child's sex, age and race/ethnicity); socio-economic status (parental education, maternal occupation) and

access to public services (treated water); maternal variables (maternal age, number of antenatal appointments, birth weight retrieved from child's health record); infant feeding practices (child's age at introduction of weaning foods); morbidity (diarrhoea, wheezing, cough or fever in the 15 d prior the interview) and information about the consumption of MNP. Detailed methods have been reported previously [12].

Anemia was defined as a hemoglobin concentration <110 g/L. Iron deficiency was defined as plasmatic ferritin (PF) concentrations <12 $\mu\text{g/L}$ and/ or transferrin receptor (sTfR) concentrations >8.3 mg/L [3]. Children with serum retinol concentrations <0.70 $\mu\text{mol/L}$ were classified as having VAD [28]. Concentrations of CRP >5 mg/L and AGP > 1 g/L were considered as acute and chronic inflammation [29], respectively.

Statistical analysis

Primary outcomes included the use and the factors associated with the low adherence to HF with MNP. To characterize the sample, means and standard deviations (SD) or medians and interquartile ranges (IQR) were calculated for each variable. Data were checked for normality, using the Shapiro–Wilk test. To analyze the differences between the variables investigated, we used the Pearson's chi-square test for proportions and *t-test* for continuous predictors. The differences were considered significant at a level of 5%.

We used Poisson regression to identify factors associated with the low adherence to MNP. The cut-off point to select explanatory variables for inclusion in multiple models was $p < 0.20$.

Adjusted prevalence ratios and 95% confidence intervals (CI) after controlling for age and *per capita* income were obtained using multiple models of Poisson regression with robust variance, as per the existing conceptual model adapted from earlier studies [12]. The following independent variables were investigated: demographic and socioeconomic characteristics (distal level), access to public services, maternal and birth characteristics, morbidities, infant nutrition practices, the use of nutritional supplements by the infant and biochemical markers (proximal level). For each level of determination, from the distal to the proximal, variables remained in the model if conceptually relevant and associated with the outcome in the adjusted analysis ($p < 0.10$, Wald test), or if including each of them in the model improved the determination coefficient or changed the PR by 10% or more of the

variables in the block tested. Missing observations were included in the multiple models by the missing category created. Variables that, after adjustment for the factors of the same or higher hierarchical level, showed a p value < 0.05 were considered associated with low adherence to the use of MNP. All analyses were conducted with STATA 13 software (Stata, College Station, TX).

Results

The median age of the children was 12.62 months (QI: 11.70 – 13.52). The overall compliance with the recommended MNP supplementation (60 sachets) was 29% and the median number of MNP sachets consumed per child was 45, which corresponds to 75% of the sachets prescribed (10–60). More than 69.5% of mothers reported that their child consumed ≥ 30 sachets.

The most common semi-solid food used were mashed vegetables with eggs, meat or rice and beans (68.0 %), followed by porridge (20.6 %) and mashed fruits (11.3%). Regarding to the feeding practices, children who received the sachet in porridge had a higher prevalence of anaemia (30%, $n=6$) when compared with those were fed with healthy complementary feeding (11.7%, $n=9$, $p<0,04$). Around 5% of the children showed side-effects, of which diarrhea was the most common (~42%), followed by flu and vomit (~17%) and itching skin (~9%) (date not shown in tables).

The acceptability of the sachets by children was reported as good or excellent by 65.5% of mothers/caregivers. The main reason reported by the caretaker for the leftover sachet, was the child's rejection, corresponding to about 80% ($n=57$) of the cause. Almost 10% ($n=24$) of caregivers reported difficulties in remembering to give the MNP scheme as recommended.

Table 1 summarizes the characteristics of the study participants according to the prevalence of low adherence to the MNP. There were differences in the variables maternal age and presence of cable TV and internet at home, with borderline p value. Children from adolescent mothers showed a higher prevalence of low adherence as well as those, whose the household had no cable TV or internet.

Table 2 presents the frequency of low adherence according to hospitalization in the last year, anemia, biochemical indicators and the age of introduction of complementary feeding characteristics. Children who were hospitalized in the year prior the interview showed almost twice the frequency of low adherence. In the same way, the introduction of tea, water and

porridge occurred very early in children from both groups (median of age: 60, 90 e 90 days, respectively) especially in the low adherence group, although not statistically significant.

Table 3 shows the factors associated with the low adherence to home fortification with MNP adjusted by age and the median *per capita* income. After multiple adjustment, hospitalization and maternal age remained significantly related to low adherence to the HF with MNP. Inclusion of early introduction of infant formula, after to be adjusted by other variables in the same or higher levels, became associated with the low adherence to the MNP use. As many variables were analyzed, only those that were significant after final multiple models were presented, except the child's age and *per capita* income variables, which were introduced at the beginning of the adjustment and remained until the end of the analyses.

Discussion

This study was conducted in the Brazilian Amazon region, an area with marked social inequities in access to goods and services and with high burden of morbidity among children. In this scenario, historic of hospitalization in the last year and early introduction of infant formula were strongly associated with the low adherence to use of MNP.

In this scenario, regarding to the MNP acceptability in our study, MNP were well accepted by children with values close to developed countries (60%) [30]. On the contrary, adherence in the present study (29%) was lower than reported in other studies performed in children with similar age, which reached prevalence rates above 70% [27, 31], and similar to the studies that used a demanding cut-off point for good adherence, which their adherence was around 25% [32]. The variation in cut-off point has complicated efforts to compare the evidence.

One factor that may have compromised the adherence was the fact the training of health workers by the research team was addressed once, without later reinforcement session, although an explanation pamphlet about the intervention containing the main recommendations and the role of each member of health team have been distributed to the caregivers. It is likely that this single training was not enough to increase the knowledge and improve the practices of these professionals in the routine of childcare services. On the other hand, our study depicts the adherence in real conditions of the health services.

In the current study, the consumption of porridge for mixing the sachet was higher than 20%, although it has been recommended the MNP use in appropriate semi-solid foods

(mashed fruits and vegetables or even rice and beans). This finding is in accordance with the latest National Demographic and Health Survey [37], which showed an inadequate food pattern for young children, with the introduction of semi-solid foods of low nutritional value at very early ages, namely, 47.1% of children under five months consumed bottle.

Another study using data from 18,929 children of Brazilian capitals observed that the North - the Brazilian macroregion that comprises the town of Rio Branco, was the second region of the highest prevalence ratio for the early consumption of porridges, behind only the Northeast region [38], being the consumption of this food very common among adolescent with low schooling. Additionally, evidences suggest that the refusal of MNP by children can be caused by changes in the taste of food once that it is possible that some mothers mixed the MNP with a liquid food and this may have caused changes in its flavour as reported in the literature [39]. This scenario reinforces the need of interventions aiming to improve the eating habits in the first years of life.

Our study identified an association of previous hospitalization with low adherence to MNP sachet. This variable may signalize the high-burden of morbidity among these children, especially those related to severe gastrointestinal infections, once nearly 48% of the children were hospitalized because of diarrhea. A study conducted by Angdembe et al. [31] in young children from a rural community in Bangladesh discussed that morbidity may disrupt sachet MNP consumption, albeit the association between morbidity and adherence to sachet use after multivariate analysis has not been remained statistically significant. Nevertheless, such issue calls attention to the importance of equipping health workers for improving the identification and early treatment of morbidities in primary health care settings.

Our study found an association between maternal age and low adherence to MNP for their children. To our knowledge, it has never been established before in earlier studies on MNP. A similar result was found in a randomized clinical trial performed in the South of Brazil, with 207 teenage mothers that found low adherence to dietary recommendations after six counseling sessions on breastfeeding and healthy complementary feeding performed until the 120 days of the child's life [34].

It has been recognized that maternal emotional immaturity and intense physical, psychological, and social changes due to motherhood in adolescence can impair infant care that includes their feeding and nutritional status. Besides that, because of early pregnancy, these mothers fail in continue or finish their elementary studies and tend to have less education, income and social support. For this reason, specific social and emotional needs of

this group should be considered within health services and they should offer conduct personalized actions and adequate support which facilitate the process of adherence to the different interventions offered in this scenario [35]. More studies, however, are still needed to elucidate these issues.

In the current study, maternal education was not associated with the low adherence to use of MNP. Different from this finding, in a Brazilian study performed with premature children, the low maternal education level was the most important factor associated with low adherence to micronutrient supplementation [33].

In the present study, diarrhea was the most common side-effect reported by caregivers, accounting for almost half of the side effects. In the largest clinical trial of micronutrient powders performed to date that followed nearly 2000 Pakistani children, found that the use of MNP to be associated with an increased proportion of days with diarrhea [13]. We observed more positive health effects in our trial, such as reduction of iron and vitamin A deficiencies, as well as decrease in infection and morbidities prevalence such as cough and wheezing as prior reported [12]. These improvements in the child nutritional status were also reported by other investigations [36,27].

In this population, we observed an improvement in the nutrition status of all children who used the MNP sachet [12]. Our results confirmed greater adherence to MNP among caregivers who introduced complementary feeding of the child with fruit (a type of healthy food, date not shown), what is in line with the literature on the multiple micronutrient supplements use [9, 40].

This population had a pattern of introducing very early complementary feeding for some types of food, such as water, tea and porridge. Previous studies have described that serving the MNP is served in liquids foods impaired the utilization among children and often times was discontinued by the caregivers because of its unpleasant taste and failure to dissolve - which makes it more noticeable in the drink given [40]. On the other hand, according to these same authors some caregivers mentioned that the taste disagreeable disappeared when mixed with thick food, especially mashed banana. This evidence reinforces the idea that acceptance is closely related to how a child has been fed prior to receiving the intervention with MNP.

Our study has some limitations that require careful interpretation of the findings. First, we could not perform randomization and blinding because of the nature of the trial and a placebo group was not used for ethical reasons. Second, in the present study, not all mothers could be visited to check the empty sachets counting, once many of them changed the contact

phone number within 6 months, or the interviewers had difficulty finding them at the addresses provided. Consequently, we had to rely on caregiver's capacity to recall how many sachets were not used in order to calculate adherence. Another limitation of our design is that the home visits or interview at the primary health care service for the intervention group 3 months after of the beginning of the study may have influenced the amount of attention given to these children when compared to the children from CG, and, consequently, the children's health status reported by mothers (the Hawthorne effect).

Most studies of HF interventions employed regular visits by researchers to ensure high levels of compliance [16, 39], which for some researchers this level of engagement is unrealistic in several parts of the world where health resources are restricted and service coverage health is precarious [22]. In our study caregivers were left alone to resume their regular routines for 3 months, during which time they had no contact with any fieldworker.

Despite these limitations, our results provide important contribution about the use and adherence to MNP in the Brazilian Amazon scenario. To best of our knowledge, this is the first study in Brazil that has measured the MNP adherence and associated factors among children covered by primary health care. The identification of the factors that influence the adherence to HF and the implementation of this strategy appropriate contextually in local level may contribute to improve its effectiveness in scenarios of low and middle income countries with similar features.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge all families, health professionals, as well as the research team members, for their collaboration in the present study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

The ENFAC Working Group

Marly Augusto Cardoso, Rosângela Aparecida Augusto, Fernanda Cobayashi (Departament of Nutrition, University of São Paulo, São Paulo, Brazil); Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira, Pascoal Torres Muniz (Centre of Health Sciences and Sport, Federal University of

Acre, Rio Branco, Brazil); Pedro Israel C. Lira, Leopoldina Augusta S. Sequeira (Department of Nutrition, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil); Márcia Maria Tavares Machado (Department of Preventive Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil); Maria Claret C.M. Hadler, Maria do Rosário G. Peixoto (School of Nutrition, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil); Márcia Regina Vitolo, Daniela Cardoso Tietzmann (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil); Patrícia Constante Jaime, Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Gisele Ane Bortolini, Sara Araújo da Silva (Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Ministry of Health, Brasília, Brazil).

Contributions

CSMO contributed to the data collection, conducted data analyses, participated in data interpretation, wrote the initial draft of the manuscript. RAA and PTM participated in data collection, analysis, and interpretation, and were involved in the review of the manuscript. ZL reviewed data analysis, interpretation and was involved in the review of the paper. MAC supervised all study protocols, was responsible for project management, and reviewed data analysis, interpretation and the manuscript writing. All authors have critically reviewed the manuscript content and have approved the final version submitted for publication.

Financial Support

This work was supported by the Ministry of Health of Brazil with administrative and financial management by the National Counsel of Technological and Scientific Development, CNPq (Grant no. 552747/2011-4). C.S.M.O. was supported by a Ph.D. scholarship from Fundação de Amparo à Pesquisa do Acre (FAPAC) and CAPES Foundation (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel) for internship abroad. The views expressed on this paper do not necessarily reflect those of the Ministry of Health of Brazil. Neither of the organizations involved in supporting this work had a role in the analysis or interpretation of the data.

References

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444–454.
2. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Oaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2011;378:2123–2135.
3. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
4. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131:S649-S668.
5. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics.* 2003;112:846–854.
6. Horton S, Ross J. Corrigendum to: “The economics of iron deficiency” [Food Policy 28 (2003) 51–75]. *Food Policy.* 2007;32:141–143.
7. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull.* 2007;28:S560–S571.
8. Mason JB, Shrimpton R, Saldanha LS, Ramakrishnan U, Victora CG, Girard AW, et al. The first 500 days of life: policies to support maternal nutrition. *Glob Health Action* 2014;7:23623
9. WHO. World Health Organization. Guideline: Use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by infants and young children aged 6–23 months and children aged 2–12 years. Geneva: WHO; 2016
10. Salam RA, MacPhail C, Das JK, Bhutta ZA. Effectiveness of micronutrient powders (MNP) in women and children. *BMC Public Health.* 2013;S13:S22.
11. Suchdev PS, Ruth LJ, Woodruff BA, Mbakaya C, Mandava U, Flores-Ayala R, et al. Selling Sprinkles micronutrient powder reduces anemia, iron deficiency, and vitamin A deficiency in young children in Western Kenya: a cluster-randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1223–1230.
12. Oliveira CS, Sampaio P, Muniz PT, Cardoso MA. Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children. *Public Health Nutr.* 2016;19:1–9.

13. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, Akhund T, Khan J, Ahmed I, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;382:29–40.
14. Shafique S, Sellen DW, Lou W, Jalal CS, Jolly SP, Zlotkin SH. Mineral- and vitamin-enhanced micronutrient powder reduces stunting in full-term low-birth-weight infants receiving nutrition, health, and hygiene education: a 2 3 2 factorial, cluster-randomized trial in Bangladesh. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1357–1369.
15. Serdula, MK, Lundeen E, Nichols EK, Imanalieva C, Minbaev M, Mamyrbayeva T, et al. Kyrgyz Republic Working Group. Effects of a large-scale micronutrient powder and young child feeding education program on the micronutrient status of children 6–24 months of age in the Kyrgyz Republic. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:703–707.
16. Adu-Afarwah S, Lartey A, Brown KH, Zlotkin S, Briend A, Dewey K. Home fortification of complementary foods with micronutrient supplements is well accepted and has positive effects on infant iron status in Ghana. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:929–938.
17. Jefferds MED, Ogange L, Owuor M, Cruz K, Person B, Obure A. Formative research exploring acceptability, utilization, and promotion in order to develop a micronutrient powder (Sprinkles) intervention among Luo families in Western Kenya. *Food Nutr Bull*. 2010;31:S179–S185.
18. Lemaire M, Islam QS, Shen H, Khan MA, Parveen M, Abedin F, et al. Iron-containing micronutrient powder provided to children with moderate-to-severe malnutrition increases hemoglobin concentrations but not the risk of infectious morbidity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority safety trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:585–593.
19. Vieira RCS, Ferreira HS. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev Nutrição*. 2010;23:433-444.
20. Oliveira CSM, Cardoso MA, Araujo TS, Muniz, PT. Anemia em crianças de 6 a 59 meses e fatores associados no município de Jordão, Estado do Acre, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27:1008-1020.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Fortificação da alimentação infantil com micronutrientes em pó – NutriSUS. 2015. Available at: http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_pcan.php?conteudo=nutrisus (Accessed 10 April 2017).

22. Zhou H, Sun S, Luo R, Sylvia S, Yue A, Shi Y, et al.. Impact of text message reminders on caregivers' adherence to a Home Fortification Program against child anemia in rural Western China: a cluster-randomized controlled trial. *Am J Public Health*. 2016;106:1256–1262.
23. Cardoso MA, Augusto RA, Bortolini GA, Oliveira CSM, Tietzman DC, Sequeira LAS, et al. the ENFAC Working Group. Effect of providing multiple micronutrients in powder through primary healthcare on anemia in young Brazilian children: A multicentre pragmatic controlled trial. *PloS One*. 2016;11:e0151097.
24. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
25. World Health Organization. *Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age*. Geneva: World Health Organization; 2011.
26. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as Sprinkles to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:791–795.
27. Ip H, Hyder SM, Haseen F, Rahman M, Zlotkin SH. Improved adherence and anaemia cure rates with flexible administration of micronutrient Sprinkles: a new public health approach to anaemia control. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:165–172
28. WHO - World Health Organization. *Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes*. Geneva: WHO; 1996.
29. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:546-555.
30. Dewey KG, Yang Z, Boy E. Systematic review and meta-analysis of home fortification of complementary foods. *Matern Child Nutr*. 2009;5:283–321.
31. Angdembe MR, Choudhury N, Haque MR, Ahme DT. Adherence to multiple micronutrient powder among young children in rural Bangladesh: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15:440.
32. Munares-García O, Gómez-Guizado G. Adherence to multiple micronutrient powders and associated factors in children aged 6 to 35 months treated in sentinel health facilities, Ministry of Health of Peru. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19:539-553.

33. Freitas BAC de, Lima LM, Moreira MEL, Priore SE, Henriques BD, Carlos CFLV, et al. Micronutrient supplementation adherence and influence on the prevalences of anemia and iron, zinc and vitamin A deficiencies in preemies with a corrected age of six months. *Clinics*. 2016;71:440-448.
34. Soldateli B, Vigo A, Giugliani ERJ. Adherence to dietary recommendations for preschoolers: clinical trial with teenage mothers. *Rev Saude Publica*. 2016;50:83.
35. World Health Organization, The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health. Reaching child brides. Geneva: World Health Organization; 2012. (Knowledge summary, 22). Available at: http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/summaries/knowledge_summaries_22_reaching_child_brides/en/ (accessed 20 June 2017).
36. Hyder SMZ, Haseen F, Rahman M, Tondeur MC, Zlotkin SH. Effect of daily versus once-weekly home fortification with micronutrient Sprinkles on hemoglobin and iron status among young children in rural Bangladesh. *Food Nutr Bull*. 2007;28:156–164.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da criança e da mulher - PNDS 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf (accessed 20 January 2016).
38. Saldiva SRDM, Venancio SI, Gouveia AGC, Castro ALS, Escuder MML, Giugliani ERJ. Influência regional no consumo precoce de alimentos diferentes do leite materno em menores de seis meses residentes nas capitais brasileiras e Distrito Federal. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27:2253-2262.
39. Kounnavong S, Sunahara T, Mascie-Taylor CG et al. Effect of daily versus weekly home fortification with multiple micronutrient powder on haemoglobin concentration of young children in a rural area, Lao People's Democratic Republic: a randomised trial. *Nutr J*. 2011;10:129.
40. Creed-Kanashiro H, Bartolini R, Abad M, Arevalo V. Promoting multimicronutrient powders (MNP) in Peru: acceptance by caregivers and role of health personnel. *Matern Child Nutr*. 2016;12:152–163.

Table 1 – Frequency of low adherence to the home fortification with MNP according to the demographic, maternal, socioeconomic and environmental characteristics of participants. Rio Branco, Acre, Brazilian Amazon, 2012. (n=107)

Variables	Low adherence to the sachet use*		P**
	Yes /n = 47 % (n)	No /n= 60 % (n)	
Age (months) in the blood collection†	12.62 (IQR: 11.79; 14.95)	12.68 (IQR: 11.86; 14.95)	0.867
Per capita income (in reais)†	800 (IQR: 622; 1244)	1200 (IQR: 622; 1800)	0.162
Maternal age (years) †	22 (IQR: 19; 27)	25 (IQR: 21; 30)	0.061
Maternal education (years of study) †	10 (IQR: 6; 11)	11 (IQR: 8; 11)	0.698
Number of prenatal appointments†	7 (IQR: 6; 8)	7 (IQR: 6; 8)	0.852
Child's sex**			
Male	42.55 (20)	48.33 (29)	0.551
Female	57.45 (27)	51.67 (31)	
Current breastfeeding			
Yes	46.81 (22)	45.00 (27)	0.852
No	53.19 (25)	55.00 (33)	
Maternal occupation			
Housewife or works at home	85.11 (40)	69.49 (41)	0.060
Working outside	14.87 (7)	30.51 (18)	
Registration in cash transfer programme (<i>Programa Bolsa Familia</i>)			
Yes	19.15 (9)	21.67 (13)	0.749
No	80.85 (38)	78.33 (47)	
Presence of cable TV and Internet at home			
At least one	21.28 (10)	38.33 (23)	0.058
None	78.72 (37)	61.67 (37)	
Number of children aged <5 y in the household			
≤1	74.47 (35)	68.33 (41)	0.488

> 1	25.53 (12)	31.67 (19)	
Number of siblings			
≤1	44.68 (21)	46.67 (28)	0.838
> 1	55.32 (26)	55.33 (32)	
Treatment of drinking water			
Adequate	74.47 (35)	76.27 (45)	0.830
Inadequate	25.53 (12)	23.73 (14)	
Sanitary sewer with public network			
Yes	34.04 (31)	66.67 (40)	
No	65.96 (16)	33.33 (20)	0.939

*≤30 sachet; **Pearson's chi-square test; †Mediana; intervalo interquartil (p25-p75) em parênteses..

Table 2 – Frequency of adherence to the home fortification with MNP according to hospitalization, anemia, biochemical indicators and the age of introduction of complementary feeding of participants. Rio Branco, Acre, Brazilian Amazon, 2012. (n=107)

Variables	Low adherence to the sachet use*		P**
	Yes /n = 47 % (n)	No /n= 60 % (n)	
Hospitalization in the last			
year (%)**			
Yes	27.66 (13)	11.67 (7)	0.035
No	72.34 (34)	88.33 (53)	
Anemia (%)^a			
Yes	12.77 (6)	16.67 (10)	0.574
No	87.23 (41)	83.33 (50)	
Biochemical indicators			
Iron deficiency (%)^b			
Yes	27.27 (12)	22.41 (13)	0.572
No	72.73 (32)	77.59 (45)	
IDA (%)^c			
Yes	4.55 (2)	5.17 (3)	0.885
No	95.45 (42)	94.83 (55)	
VAD (%)^d			
Yes	4.55 (2)	5.17 (3)	0.885
No	95.45 (42)	94.83 (55)	
CRP >5 mg/l (%)			
Yes	9.30 (4)	10.53 (6)	0.840
No	90.70 (39)	89.47 (51)	
AGP > 1 g/l (%)			
Yes	30.23 (13)	24.56 (14)	0.527
No	69.77 (30)	75.44 (43)	
Early introduction of			
formula (days)			
> 30	72.73 (24)	84.44 (38)	0.205
≤ 30	27.27 (9)	15.56 (7)	
Child's age at introduction			

(days) of:†

Water	90 (IQR: 30; 150)	120 (IQR: 60; 180)	0.225
Tea	60 (IQR: 7; 90)	60.5 (IQR: 20; 180)	0.198
Fruits	180 (IQR: 120; 180)	150 (IQR: 120; 180)	0.104
Porridge	90 (IQR: 30; 120)	150 (IQR: 60; 180)	0.086
Vegetables	180 (IQR: 180; 240)	180 (IQR: 180; 210)	0.366
Meat	180 (IQR: 180; 270)	180 (IQR: 180; 240)	0.343
Beans	180 (IQR: 180; 260)	180 (IQR: 180; 210)	0.141
Cereals	120 (IQR: 90; 210)	180 (IQR: 150; 180)	0.103

IDA, iron-deficiency anemia; VAD, vitamin A deficiency; CRP, C-reactive protein; AGP, α 1-acid glycoprotein; * ≤ 30 sachet; **Pearson's chi-square test. †Mediana; intervalo interquartil (p25-p75) em parênteses..

^aDefined as Hb<110 g/l; ^bDefined as PF<12 μ g/ml or sTfR >8.3 mg/l; ^cHb<110 g/l with PF<12 μ g/l or sTfR>8.3 mg/l; ^dDefined as serum retinol <0.70 μ mol/l.

Table 3 – Factors associated with the low adherence to the home fortification with MNP. (n=107)

Variables	Low adherence* % (n)	Crude PR (95% CI)	P- value	Adjusted PR** (95% CI)	P- value
Age in the blood collection (months)					
11 – 12.6	42.00 (21)	Ref.		Ref.	
12.61 – 14.95	45.61 (26)	1.08 (0.70-1.67)	0.709	1.10 (0.74-1.63)	0.634
Median of per capita income (in reais)	-	0.99 (0.99-1.00)	0.174	0.99 (0.99- 1.00)	0.756
Maternal age (years)					
≥ 20	39.76 (33)	Ref.		Ref.	
14 - 19	60.87 (14)	1.53 (1.01-2.33)	0.049	1.48 (1.01-2.18)	0.048
Hospitalization in the last 12 months					
No	39.08 (34)	1		1	
Yes	65.00 (13)	1.66 (1.09-2.52)	0.017	1.68 (1.14- 2.45)	0.008
Early introduction of formula (days)					
>30	38.71 (24)	Ref.		1	
≤ 30	56.25 (9)	1.45 (0.85-2.48)	0.172	1.92 (1.13-3.29)	0.018

*≤ 30 sachets; **Variables were adjusted by others in the same or higher levels following the hierarchical conceptual framework.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente ensaio clínico pragmático conduzido em Unidades Básicas de Saúde do Sistema Único de Saúde no município de Rio Branco, Acre - integrando investigação multicêntrica para avaliar o impacto do uso de MNP sobre a anemia, a deficiência de micronutrientes e desfechos relacionados à saúde infantil, possibilitou a análise do estado nutricional das crianças a partir de indicadores bioquímicos, hematimétricos e antropometria, bem como o efeito do MNP sobre esses parâmetros, além da avaliação da adesão a essa estratégia em condições reais da rotina dos serviços.

A documentação de parâmetros bioquímicos como a frequência de anemia, deficiência de ferro, betacaroteno, retinol, folato e vitaminas E e B₁₂, além de marcadores de inflamação ativa como o PCR e o AGP, representa iniciativa pioneira de investigação em crianças residentes no contexto da Amazônia Ocidental Brasileira, fornecendo evidências notadamente importantes para orientar a realização de novos estudos sobre a ocorrência de carências nutricionais únicas e múltiplas que somado a outros trabalhos conduzidos no interior do Estado do Acre possibilita a obtenção de um panorama mais acurado das deficiências nutricionais em crianças nessa região.

Por meio da avaliação da influência das condições socioeconômicas, ambientais, maternas bem como relacionadas ao estado nutricional, práticas alimentares e morbidades sobre a anemia, deficiência ferro e anemia por deficiência de ferro em lactentes (Artigo 1), identificou-se o acesso a TV a cabo e internet como um novo importante marcador da condição socioeconômica com potencial de discriminar diferença na proporção de casos de anemia no contexto urbano amazônico; além das consequências negativas da introdução tardia de alimentos ricos em ferro ou promotores de sua absorção na alimentação complementar, e por fim, a relação existente entre anemia com outras deficiências de micronutrientes e com a infecção. Esses achados indicam a extrema relevância e urgência de estratégias que enfatizem o aconselhamento nutricional com foco nas práticas alimentares saudáveis da criança, que abordem, simultaneamente, múltiplas deficiências e aprimore o manejo de morbidades no serviço de puericultura deste município acreano.

O uso de sachês com MNP mostrou-se uma abordagem efetiva no enfrentamento da principal causa da anemia que é a DF e também na melhoria dos níveis séricos de vitamina A, beta-caroteno e vitamina E; assim como, reduziu a prevalência da deficiência de vitamina B₁₂

e de morbidades como chiado no peito e tosse (Artigo 2). Esses achados sinalizam o potencial, que em condições reais de uso, a introdução dos MNP na rotina da puericultura dos serviços possui sobre a saúde e nutrição das crianças.

Como estratégia complementar da política de alimentação e nutrição infantil, o uso dos MNP atua em duas vertentes: fornecendo um aporte de micronutrientes essenciais para a promoção da saúde e desenvolvimento da criança, além de estimular o consumo de alimentos saudáveis de elevado valor biológico como frutas, carnes, feijões, legumes e verduras, as quais os micronutrientes em pó devem ser acrescidos antes da oferta à criança.

A investigação da influência dos fatores socioeconômicos, maternos, relacionados às práticas alimentares e morbidades da criança sobre a aceitabilidade e adesão ao uso do sachê com MNP, possibilitou identificar algumas barreiras para a efetividade de sua implementação nessa população (Artigo 3). Observou-se que a adesão ao uso dos MNP foi baixa, embora a aceitabilidade do sachê tenha sido considerada boa pelos cuidadores da criança. Mães adolescentes apresentaram mais dificuldade em alcançar a completa adesão ao uso dos MNP. Da mesma forma, a introdução precoce de fórmulas e o histórico de hospitalização no ano anterior à pesquisa interferiram para uma menor adesão ao uso dos múltiplos micronutrientes. Esses achados indicam alguns desafios na incorporação dessa intervenção na rotina diária dos serviços de atenção primária e reforçam, mais uma vez, que além da necessidade de se por em prática políticas já existentes, como a “Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil” - uma ação estruturante na qualificação de todos os profissionais que atuam na atenção primária em relação às práticas alimentares saudáveis na infância, é necessário fornecer atenção redobrada às mães adolescentes nesses serviços.

Por fim, os manuscritos apresentados disponibilizam um conjunto de evidências que podem contribuir para o aprimoramento de políticas públicas voltadas para a prevenção e controle das deficiências de micronutrientes através da fortificação caseira da alimentação complementar, bem como das práticas dos profissionais de saúde, permitindo uma reavaliação de suas condutas, especialmente frente ao aconselhamento nutricional junto aos cuidadores. Este atua como uma das principais estratégias de promoção das práticas alimentares saudáveis, que por sua vez, repercute numa condição nutricional adequada das crianças, menor suscetibilidade à infecções, e por conseguinte, num melhor perfil de saúde, especialmente num contexto de forte pressão da indústria e da mídia, que influenciam no consumo de alimentos industrializados altamente processados e de baixo valor nutritivo.

5.1 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

A utilização de ensaios clínicos pragmáticos tem sido cada vez mais comum na avaliação de intervenções na área da saúde por seu potencial de testar em condições reais o uso de novas tecnologias. As restrições éticas na rotina de cuidados pediátricos do serviço de atenção primária não permitiram a coleta de amostras de sangue para triagem dos bebês na linha de base, como parte de uma estratégia para prevenir a anemia. Assim, uma abordagem pragmática utilizando um GC antes do período de intervenção foi a alternativa viável neste cenário e todas as crianças que procuraram o serviço de saúde, observado os critérios de exclusão, foram incluídas. Embora tenha sido exitosa em relação ao atendimento dos preceitos éticos em pesquisa com seres humanos, possibilitando não deixar nenhuma criança sem tratamento e não interferindo na avaliação do efeito final da intervenção, esse delineamento metodológico apresenta resistências em alguns segmentos da comunidade científica internacional. Apesar dessa resistência, os princípios de determinação de causalidade como anterioridade da exposição ao desfecho, plausibilidade biológica, efeito dose-resposta, dentre outros, não foram perdidos com a adoção desta estratégia de investigação.

Nessa perspectiva, a presente investigação utilizou abordagem diferente daquela prevista para os ensaios clínicos clássicos, apontando caminhos metodológicos alternativos na condução de investigações de intervenções em saúde que podem servir de parâmetro para outros estudos que busquem avaliar a efetividade de intervenções no campo da saúde pública.

Nossa investigação aponta a necessidade de estudos de larga escala nas diversas regiões do mundo, com populações de diferentes perfis de saúde, que mensurem o impacto da fortificação com MNP sobre os desfechos de saúde em longo prazo, como morbidade, crescimento e desenvolvimento, utilizando procedimentos metodológicos mais padronizados que possibilitem comparação entre os estudos. As melhores evidências disponíveis acerca do impacto dos MNP sobre esses desfechos ainda são inconclusivas.

Da mesma forma, uma ampla investigação sobre os aspectos relacionados à implementação dessa intervenção apresentando as diferentes formas de como ela se deu nesses cenários poderiam ser muito úteis em termos de otimização dos recursos em larga escala. Nesse sentido, os estudos de custo-efetividade também são necessários, assim como aqueles que comparem a suplementação com sulfato ferroso versus MNP contribuindo para a

tomada de decisão, especialmente aonde existe a intenção de substituir a primeira estratégia pela segunda, como foi o caso da Bolívia.

Adicionalmente, estudos de abordagem qualitativa acerca das percepções, crenças e experiências dos profissionais de saúde em relação às práticas alimentares infantis poderiam fornecer elementos para maior compreensão dos fatores que dificultam a execução do aconselhamento nutricional, da adesão ao uso do sachê com MNP e outras ações voltadas à atenção integral à saúde da criança, já amplamente estabelecidas pelo Ministério da Saúde brasileiro. De igual modo, uma investigação qualitativa acerca das vivências e aspectos culturais das mães e cuidadores permitiria elucidar o porquê da introdução precoce de mingaus e fórmulas infantis ser tão prevalente entre os lactentes dessa região (Artigo 3) e trazer luz sobre quais são os caminhos a percorrer para a mudança dessas práticas.

5.2 IMPLICAÇÕES PARA O ENSINO

Em nosso estudo mais de 20% das mães utilizaram mingau para uso do sachê com MNP, embora tenha sido orientado aos profissionais de saúde, a utilização do produto em alimentos pastosos e adequados do ponto de vista nutricional. A justificativa dos cuidadores pautava-se na premissa de que este era o único alimento consumido pela criança no momento da realização do estudo. Esse resultado possivelmente sinaliza uma lacuna no conhecimento dos profissionais de nível superior e técnico em relação às ações de aconselhamento nutricional e reiteram a importância de maior destaque e valorização desses conteúdos no rol de disciplinas voltadas para a saúde da criança, durante o processo de formação nas universidades e escolas técnicas de ensino.

Os enfermeiros e médicos que atuam na puericultura assim como os ACSs que acompanham essas crianças na visita domiciliar devem estar aptos a realizar as ações de promoção da alimentação saudável. Desta forma, tais ações não devem ser consideradas exclusivas ao profissional nutricionista, dado sua relevância para a promoção e a proteção da saúde da criança, mas sim executadas por todos os profissionais que integram a equipe multidisciplinar. Embora seja inegável os benefícios da atuação do nutricionista na Equipe de Saúde da Família - desenvolvendo tais ações ou potencializando-as por meio de sua atuação via Núcleos de Apoio à Saúde da família (NASFs), em boa parte dos municípios brasileiros os mecanismos de referência e contra-referência entre ESF e NASFs ainda é aquém da demanda. Um exemplo disso, é que até dezembro de 2016, existiam somente 3.390 NASFs 1 e 2 para

40.067 ESF implantadas (Fonte: Sala de Apoio à Gestão Estratégica - SAGE/MS. http://dab.saude.gov.br/dab/historico_cobertura_sf/historico_cobertura_sf_relatorio.php).

Em relação à educação em saúde na comunidade, a promoção de ações de extensão voltadas para gestantes, mães e cuidadores da criança sobre alimentação complementar saudável, com maior aproximação entre a academia e o serviço de saúde também se faz necessária para a promoção de uma cultura de alimentação saudável com valorização do consumo de “comida de verdade”, dos alimentos regionais e *in natura* em detrimento ao consumo de alimentos industrializados.

5.3 IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS PÚBLICAS

Os desdobramentos da presente investigação também alcançaram o campo das políticas públicas de alimentação e nutrição do país, auxiliando no estabelecimento da estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes em pó – o *NutriSUS*, que adotou como método inicial de implantação a distribuição dos MNP em creches públicas em todo o território nacional.

O *Nutrisus* vem sendo incorporado, desde 2014, como ação optativa nas creches participantes do Programa Saúde na Escola e as evidências do impacto positivo da fortificação com micronutrientes em pó sobre a anemia e outras carências nutricionais específicas contribuiu nessa tomada de decisão. Todavia, é importante ressaltar o número reduzido de crianças que tem acesso às creches no Brasil e o potencial que essa estratégia tem se a utilizarmos em outros ambientes, como por exemplo, o doméstico, a fim de que esses benefícios sejam ampliados para um maior número de crianças possível. Para tanto, é necessário trabalhar-se, fortemente, em aspectos funcionais tais como a capacitação das equipes de atenção básica/primária que atuam na promoção de práticas alimentares saudáveis na infância, assim como no acompanhamento regular e permanente das mães/cuidadores.

O presente estudo avaliou a efetividade de uma intervenção que vem sendo apontada como uma alternativa àquelas existentes, tais como a suplementação com o sulfato ferroso. Embora os resultados sejam favoráveis à efetividade, também apresentam baixa adesão entre os cuidadores, assim como é documentado na literatura em relação ao uso do sulfato ferroso (BORTOLINI e VITTOLO, 2007; MANSON et al., 2014). É muito provável que os motivos para esse achado sejam semelhantes, e, majoritariamente, relacionados à baixa prescrição dos profissionais de saúde bem como baixa adesão das mães e cuidadores. Todavia, em termos de

política pública, nosso trabalho reforça a recomendação da OMS quanto ao uso dos MNP (WHO, 2011a), e ratifica sua utilização em larga escala, sobretudo, pela baixa frequência de efeitos adversos - observados no presente estudo e em outros mais robustos com populações de perfis de saúde diferentes - quando comparado a estudos com alternativas tradicionais como o sulfato ferroso (Mora, 2002).

5.3.1 Reflexão sobre o processo de trabalho no SUS e sua influência na avaliação de políticas públicas

Na condução do presente estudo, foi possível perceber a relevância que as condições e relações de trabalho apresentam na implantação de novas estratégias e políticas públicas no âmbito do SUS. Algumas reflexões importantes surgiram durante o treinamento dos profissionais de saúde para a oferta dos sachês com MNP, assim como no trabalho de campo e na análise dos dados. Uma delas é a dificuldade de conseguir a adesão das equipes de saúde para implantação da estratégia, especialmente dos médicos.

Além disso, a fragilidade do vínculo de trabalho de alguns membros da equipe é um fator crucial que dificulta a implantação de novas abordagens além de ferir princípios e diretrizes do sistema único de saúde (SUS), tais como a integralidade, a intersetorialidade e a longitudinalidade do cuidado. Como exemplo, temos a situação dos ACS, que durante a condução desta investigação, foram desligados do serviço, sendo novos agentes contratados praticamente na metade final do trabalho de campo. Esses aspectos não podem ser ignorados e refletem a fragilidade da forma de contratação desses profissionais.

Embora seja consenso que mudanças no âmbito da gestão política da atenção primária, em nível local, sejam uma realidade comum à grande maioria dos municípios brasileiros, a falta de criação de vínculo da Equipe de Saúde da Família ou sua existência incipiente, especialmente dos ACS com as famílias cadastradas, prejudica, sobremaneira, a execução de intervenções como essa.

As evidências demonstram que os ACS podem contribuir significativamente para a entrega de uma ampla gama de serviços de saúde, embora seja difícil motivá-los e mantê-los para a oferta desses serviços (Sanou et al., 2016). No Brasil, esses profissionais de saúde realizam visitas domiciliares como parte de suas funções na rotina dos serviços de saúde. No entanto, a periodicidade dessas visitas, em muitos locais, é aquém da frequência esperada.

Vários fatores podem estar contribuindo para essa situação e, embora não seja o escopo principal desta investigação, alguns aspectos relevantes podem ser brevemente levantados em relação ao processo de trabalho dos ACS no Brasil. De acordo com Simas e Pinto (2017), as novas modalidades de contratação, como organizações sociais e consórcios intermunicipais, que são alternativas adotadas pelos gestores, produzem um conjunto de fragilidades provocadas pela flexibilização das relações de trabalho e sua precarização. Essas se caracterizam pela falta de proteção social, sob a forma de contratos temporários, ocasionando instabilidade e vulnerabilidade à condição de emprego aos trabalhadores. Tais fatores resultam em insatisfação e descontinuidade no fornecimento de ações de saúde, o que pode comprometer intervenções como a do ENFAC no ambiente da atenção primária, onde esses trabalhadores são um dos pilares para uma melhor adesão.

Adicionalmente, é provável que, no Estado do Acre, a estratégia ENFAC possuísse potencial para ter alcançado resultados de adesão mais satisfatórios caso tivesse sido aceita por um maior número de profissionais que compõem a Estratégia de Saúde família ou formam as equipes das Unidades de Referências da Atenção Primária. Assim como, se tivesse ocorrido um maior reforço sobre a importância da Estratégia de Fortificação Caseira de alimentos, visando produzir uma maior confiança na intervenção apresentada às mães no momento de fornecer, orientar e acompanhar a utilização dos sachês.

Diante desse cenário e à luz dos nossos achados, apresentamos as seguintes recomendações aos gestores: 1) Investir massivamente na comunicação e no marketing da estratégia, por meio do uso de mídias sociais, rádio, TV, dentre outras, a fim de que os próprios profissionais de saúde ou de educação, que prescrevam ou acompanhem o uso do sachê, estejam mais motivados acerca da potencialidade da estratégia; 2) Estimular o processo de educação permanente e continuada, além do trabalho em equipe, como estratégia para reflexão, mudança de comportamento e compreensão da importância dessa política discutindo o conhecimento que cada profissional possui e como esses saberes se interrelacionam e se potencializam; além disso, uma maior oferta de qualificação em aconselhamento nutricional sobre alimentação complementar saudável voltada a todos os profissionais que atuam na rede de atenção primária deve ser uma prioridade, a fim de garantir que elas sejam executadas. A presença do nutricionista na Estratégia Saúde da Família seria de grande relevância e as situações onde essa atenção especializada é requerida deve ser absolutamente respeitada, todavia, somente descentralizando as ações educativas básicas relacionadas à alimentação e nutrição é que elas poderão efetivamente se concretizar na prática do serviço, já que os

profissionais que compõem a ESF sentem-se, muitas vezes, desobrigados a fazê-las; 3) Empoderamento das famílias por meio da educação em saúde para que os cuidadores sintam-se sensibilizados, fortalecidos e conscientizados a se tornarem aliados da equipe de saúde no enfrentamento das deficiências de micronutrientes e de morbidades.

No processo de implementação da fortificação caseira é necessário que haja sensibilização de todos os envolvidos, o que inclui gestores, profissionais de saúde e comunidade, visando a construção de uma rede que favoreça a cadeia de oferta da intervenção até a real utilização do sachê com MNP pelas mães ou responsáveis pela criança. Toda iniciativa dessa natureza deve estar atrelada à parte educativa da intervenção. Assim, não é suficiente entregar a quantidade requerida de MNP, mas garantir que a suplementação seja regular e adequada contribuindo para reduzir esses agravos, bem como, potencializar o desenvolvimento das crianças dessa região do país.

6 REFERÊNCIAS

Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1280S–1284S.

Allen LH, Peerson JM, Olney DK. Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr.* 2009;139:1022-1030.

Al-Mekhlafi HM, Al-Zabedi EM, Al-Maktari MT, Atroosh WM, Al-Delaimy AK, Moktar N, et al. Effects of vitamin A supplementation on iron status indices and iron deficiency anaemia: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2014;6:190-206.

Arsenault JE, Mora-Plazas M, Forero Y, Lopez-Arana S, Baylin A, Villamor E. Hemoglobin concentration is inversely associated with erythrocyte folate concentrations in Colombian school-age children, especially among children with low vitamin B₁₂ status. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:842-849.

Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Anemia in children under six: population-based study in Pelotas, Southern Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:328-335.

Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutr.* 2012;15:1796–1801.

Azeredo CM, Cotta RMM, Santana LFR, Franceschini SCC, Ribeiro RCL, Lamounier JA, et al. Efetividade superior do esquema diário de suplementação de ferro em lactentes. *Rev Saúde Pública.* 2010;44:230-239.

Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2011;378:2123-2135.

Beard J. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr.* 2008;12:S2534-S2536.

Best C, Neufingerl N, Del Rosso JM, Transler C, Van den Briel T, Osendarp S. Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review. *Nutr Rev.* 2011;69:186-204.

Black RE, Allen LH, Bhutta LE, Caulfield LE, De Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;371:243-260.

Black RE, Victora CG, Bhutta ZA, Christian P, De Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382:427-451.

Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39:i110–i121.

Bortolini GA, Vitolo MR. Baixa adesão à suplementação de ferro entre lactentes usuários de serviço público de saúde. *Pediatria*. 2007;29:176-182.

Bortolini GA, Vitolo MR. Relação entre deficiência de ferro e anemia em crianças de até 4 anos de idade. *J Pediatr*. 2010;86:488-492.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 344, de 13 de dezembro de 2002: Regulamento técnico para fortificação de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial União*, 18 de dezembro de 2002.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 150 de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial União*, 17 de abril de 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 730/GM Em 13 de maio de 2005, que institui o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, destinado a prevenir a anemia ferropriva e dá outras providências. *Diário Oficial União*, 16 de maio de 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e no Distrito Federal. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011, que institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. [acesso em 24 jun 2014]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.920, de 5 de setembro de 2013 GM/MS, institui a Estratégia Nacional para Promoção do Aleitamento Materno e Alimentação Complementar Saudável no Sistema Único de Saúde (SUS) em Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil (DOU de 6/9/13, MS, pág. 64). Ministério da Saúde; 2013a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013b.

Brasil. MDS - Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Indicadores de Desenvolvimento Brasileiro. 2013 [acesso em 23 jun 2014]. Ministério do Desenvolvimento

Social e Combate à Fome; 2013c Disponível em: http://189.28.128.178/sage/sistemas/apresentacoes/arquivos/indicadores_de_desenvolvimento_2013.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia de evidências: fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó. Ministério da Saúde; 2014a.

Brasil. Ministério da Saúde. Caderno de Informações em Saúde. Ministério da Saúde; 2014b. [acesso em 03 mai 2014]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/ac.htm>

Brasil. Portaria GM nº 1130, de 5 de agosto de 2015. Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União 2015; 5 ago.

Brasil. Ministério da Saúde. Plano Brasil Sem Miséria. 2016 [acesso em 13 mai 2016]. Disponível em: <http://www.secretariadegoverno.gov.br/iniciativas/internacional/fsm/eixos/inclusao-social/brasil-sem-miseria>

Cardoso MA, Scopel KKG, Muniz PT, Villamor E, Ferreira MU. Underlying factors associated with anemia in Amazonian children: a population-based, cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7:e36341.

Cardoso MA, Augusto RA, Bortolini GA, Oliveira CSM, Tietzman DC, Sequeira LAS, et al. the ENFAC Working Group. Effect of providing multiple micronutrients in powder through primary healthcare on anemia in young Brazilian children: A multicentre pragmatic controlled trial. *PloS One*. 2016;11:e0151097.

Carvalho AGC, Lira PIC, Barro MFA, Aléssio MLM, Lima MC, Carbonneau MA, et al. Diagnóstico por deficiência de ferro em crianças do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2010;44:513-519.

Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2013;16:901-911.

Castro T, Baraldi L, Muniz P, Cardoso M. Dietary practices and nutritional status of 0-24-month-old children from Brazilian Amazonia. *Public Health Nutr*. 2009;12:2335-2342.

Castro TG, Silva-Nunes M, Conde WL, Muniz PT, Cardoso MA. Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publica*. 2011;27:131-142.

Cembranel F, Dallazen C, Gonzalez-Chica DA. Efetividade da suplementação de sulfato ferroso na prevenção da anemia em crianças: revisão sistemática da literatura e metanálise. *Cad. Saúde Pública*. 2013;29:1731-1751.

Center for disease Control and Prevention (CDC). 2014 IMMPacCt – International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control Program. Flour Fortification Initiative

[acesso 21 ago 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/immimpact/projects/initiatives/flour.html>

Christian P, West KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:435S-441S.

Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *J Hematol.* 2003;101:3359-3364.

Copenhagen Consensus Center. Copenhagen Consensus 2012 – Outcomes. Denmark: Copenhagen Business School [acesso em 13 set 2014]. Disponível em: <http://www.copenhagenconsensus.com>

Das JK, Salam RA, Kumar R, Bhutta ZA. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. *Systematic Reviews.* 2013;2:67

De Souza OF, Macedo LFM, Oliveira CSM, Araújo TS, Muniz PT. Prevalence and associated factors to anaemia in children. *J Hum Growth Dev.* 2012;22:307-313.

De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Walleser S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;9:CD008959.

Dewey KG, Yang Z, Boy E. Systematic review and meta-analysis of home fortification of complementary foods. *Matern Child Nutr.* 2009;5:283-321.

Eichler K, Wieser S, Rütthemann I, Brügger U. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: a systematic review. *BMC Public Health.* 2012;12:506.

Eickmann SH, Brito CMM, Lira PIC, Lima MC. Efetividade da suplementação semanal com ferro sobre a concentração de hemoglobina, estado nutricional e o desenvolvimento de lactentes em creches do Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2008;24:S303-S311.

Engstrom EM, Castro IRR, Portela M, Cardoso LO, Monteiro CA. Efetividade da suplementação semanal com ferro na prevenção da anemia em lactentes. *Rev Saúde Pública.* 2008;42:786-795.

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Hoorn SV, Murray CJL, and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-1360.

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: WHO; 2004.

Felt BT, Peirano P, Algarín C, Chamorro R, Sir T, Kaciroti N, Lozoff B. Long-term neuroendocrine effects of iron-deficiency anemia in infancy. *Pediatr Res.* 2012;71:707-712.

Food Fortification Initiative. Enhancing grains for healthier lives. 2014 [acesso 21 ago 2014]. Disponível em: http://www.ffinetwork.org/global_progress/index.php.

Fujimori E, Sato APS, Szarfarc SC, Veiga GV, Oliveira VA, Colli C, et al. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. *Rev Saúde Pública*. 2011;45:1027-1035.

Fujimori E, Baldino CF, Sato APS, Borges ALV, Gomes MN. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico. *Cad Saúde Pública*. 2013;29:145-154.

Galarza M, Gonzalez E. Representantes do Ministério do Desenvolvimento Social do Equador. In: Oficina de Trabalho sobre a Estratégia de Fortificação Caseira no Brasil. Experiência com a Estratégia da Fortificação Caseira como Programa Nacional nas Américas: Equador: Projeto de Alimentação e Nutrição Integral – PANI. Ministério da Saúde/Unicef. 2011

Garcia MT, Granado FS, Cardoso MA. Alimentação complementar e estado nutricional de crianças menores de dois anos atendidas no Programa Saúde da Família em Acrelândia, Acre, Amazônia Ocidental Brasileira. *Cad Saúde Pública*. 2011;27:305-316.

Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:309–324.

Gondim SSR, Diniz AS, Souto RA, Bezerra RGS, Albuquerque EC, Paiva AA. Magnitude, tendência temporal e fatores associados à anemia em crianças do Estado da Paraíba. *Rev Saúde Pública*. 2012;46:649-656.

Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*. 2001;131:649S–668S.

Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, International child development steering group. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007;369:60-70.

Grantham-McGregor SM, Baker-Henningham H. Iron deficiency in childhood: causes and consequences for child development. *Ann Nestlé [Engl]*. 2010;68:105–119.

Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 6-y-old children: associations with growth and earlier iron status. *Eur Journal of Clinical Nutrition*. 2005;59:761-767.

Hadler M, Sigulem DM, Alves MFC, Torres VM. Treatment and prevention of anemia with ferrous sulfate plus folic acid in children attending daycare centers in Goiânia, Goiás State, Brazil: a randomized controlled trial. *Cad Saúde Pública*. 2008;24:259S -271S.

HF-TAG: Global Alliance for Improved Nutrition, Helen Keller International, Micronutrient Initiative, Sight and Life, Sprinkles Global Health Initiative, UNICEF, World Food Programme. Programatic Guidance Brief on use of Micronutrient Powder (MNP) for Home Fortification. HF-TAG; 2011.

Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy*. 2003;28:51–75.

Oliveira CSM. Tese de Doutorado/Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública/FSP- USP

Horton S, Ross J. Corrigendum to: “The economics of iron deficiency” [Food Policy 28 (2003) 51–75]. Food Policy. 2007;32:141–143.

Huamán-Espino L, Aparco JP, Nuñez- Robles E, Gonzáles E, Pillaca J, Mayta- Tristán P. Consumo de suplementos con multimicronutrientes Chispitas® y anemia en niños de 6 a 35 meses: estudio transversal en el contexto de una intervención poblacional en Apurímac, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29:314-323.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Designing Clinical Research. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.

Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr. 2010;91:1461S–1467S.

Hurrell R, Ranum P, de Pee S, Biebinger R, Hulthen L, Johnson Q, et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. Food Nutr Bull. 2010;31:7S – 21S.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudos e Pesquisas. Informação Demográfica e Socioeconômica, n. 32. Síntese de Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: IBGE; 2013 [acesso em 23 jun 2014]. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Indicadores_Sociais/Sintese_de_Indicadores_Sociais_2013/SIS_2013.pdf

Imhoff-Kunsch B, Flores R, Dary O, Martorell R. Wheat flour fortification is unlikely to benefit the neediest in Guatemala. J Nutr. 2007;137:1017–1022.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades: informações sobre os municípios brasileiros. Resultados da amostra do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [acesso em 15 mai 2014]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=120040>.

Loechl CU, Menon P, Arimond M, Ruel MT, Peltó G, Habicht J-P, et al. Using programme theory to assess the feasibility of delivering micronutrient Sprinkles through a food-assisted maternal and child health and nutrition programme in rural Haiti. Matern Child Nutr. 2009;5:33-48.

Lozoff B. Explanatory mechanisms for poorer developmental in iron deficient anemic infants. In: Black MM, editor. Nutrition health and child development: research advances and policy recommendations. Washington DC: Pan American Health Organization; 1998;162-178.

Lozoff B, Jimenez E, Hagen E, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics. 2000;105:151.

Lozoff B. Iron deficiency and child development. Food Nutr Bull. 2007;28:560S–571S.

Lozoff B, Smith JB, Clark KM, Perales CG, Rivera F, Castillo M. Home intervention improves cognitive and social-emotional scores in iron-deficient anemic infants. *Pediatrics*. 2010;126:884e–894e.

MacLean A, Jalal C, Loayza M, Neufeld L. Home fortification in large-scale programs. Chispitas in Bolivia: Experience and Case Study. In home fortification with micronutrient powders (MNP); *Sight and Life*. MNP Suppl 2013; 27(2):31-33.

Manger MS, McKenzie JE, Winichagoon P, Gray A, Chavasit V, Pongcharoen T, et al. A micronutrient-fortified seasoning powder reduces morbidity and improves short-term cognitive function, but has no effect on anthropometric measures in primary school children in northeast Thailand: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1715–1722.

Mason J, Martorell R, Saldanha L, Shrimpton R. Reduction of anaemia. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e4-e6.

Mason JB, Shrimpton R, Saldanha LS, Ramakrishnan U, Victora CG, Girard AW, et al. The first 500 days of life: policies to support maternal and child nutrition. *Glob Health Action*. 2014;7:23623.

Maternal and Child Nutrition. Executive Summary of The Lancet Maternal and Child Nutrition Series. 2013. 1-12 [acesso em 15 set 2014]. Disponível em: <http://www.thelancet.com/series/maternal-and-child-nutrition>.

Mejía LA, Chew F. Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:595-600.

Mora J. Iron supplementation: overcoming technical and practical barriers. *J Nutr*. 2002;132:853S–855S.

Munayco CV, Ulloa-Rea MA, Medina-Osis J, Lozano-Revollar CR, Tejada V, Castro-Salazar C, et al. Evaluación del impacto de los multimicronutrientes en polvo sobre la anemia infantil en tres regiones andinas del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2013;30:229-234.

Ngnie-Teta I, Kuate-Defo B, Receveur O. Multilevel modelling of sociodemographic predictors of various levels of anaemia among women in Mali. *Public Health Nutr*. 2009;12:1462–1469.

Olivares M, Hertrampf E, Uauy R. Copper and zinc interactions in anemia: a public health perspective. In: Kraemer, K.; Zimmermann, M.B. *Nutritional Anemia*. Sight and Life Press. Basel: WHO; World Health Organization. 2007.

Oliveira CSM, Cardoso MA, Araujo TS, Muniz, PT. Anemia em crianças de 6 a 59 meses e fatores associados no Município de Jordão, Estado do Acre, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27:1008-1020.

Oliveira JM, Michelazzo FB, Stefanello J, Rondó PHC. Influence of iron on vitamin A nutritional status. *Nutr Rev*. 2008;66:141-147.

Orioli IM, do Nascimento RL, López-Camelo JS, Castilla EE. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Research (Part A)*. 2011; 91:831–835.

Osório MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *J Pediatr*. 2002;78:269-78.

Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013;121:2607-2617.

Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:217-24.

Pedraza DF, Rocha ACD, Sales MC. Deficiência de micronutrientes e crescimento linear: revisão sistemática de estudos observacionais. *Cienc Saúde Coletiva*. 2013;18:3333-3347.

Programa das nações unidas para o desenvolvimento (PNUD). Atlas do desenvolvimento humano no Brasil: atlas brasil 2013 [acesso em: 16 jun. 2014]. Disponível em:http://www.pnud.org.br/idh/atlas2013.aspx?indiceaccordion=1&li=li_atlas2013.

Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585.

Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin A or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr*. 2004;134:2592–2602.

Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:191–203.

Salam RA, MacPhail C, Das JK, Bhutta ZA. Effectiveness of Micronutrient Powders (MNP) in women and children. *BMC Public Health*. 2013;13:22

Sanghvi T, Ross J, Heymann H. Why is reducing vitamin and mineral deficiencies critical for development? The links between VMDs and survival, health, education, and productivity. *Food Nutr Bull*. 2007;28:167S–173S.

Sanou AK, Jegede AS, Nsungwa-Sabiiti J, Siribié M, Ajayi IO, Turinde A, et al. Motivation of community health workers in diagnosing, treating, and referring sick young children in a multicountry study. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the infectious diseases society of America*. 2016;63(Suppl 5):S270–S275.

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual prático de atendimento em consultório e ambulatório de pediatria. 2006, revisado em 2011 [acesso em 20 ago 2014]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=24&id_detalhe=2337&tipo_detalhe=s

Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco. 2013. Departamento de Atenção Básica (DAB). DATASUS. Fonte: SIAB - Sistema de Informação de Atenção Básica. Relatório do Consolidado da Cobertura do Programa Saúde da Família.

Oliveira CSM. Tese de Doutorado/Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública/FSP- USP

Secretaria Municipal de Saúde de Rio Branco/SEMSA 2013. Departamento de Regulação, Controle e Avaliação/DRCA, nº002.

Semba, RD. The historical evolution of thought regarding multiple micronutrient nutrition. *J Nutr.* 2012;142:143S-156S.

Serdula M. The opportunity of flour fortification: building on the evidence to move forward. *Food Nutr Bull.* 2010;31S:33S.

SIGHT AND LIFE – UNICEF- United Nations Children's Fund. World Food Programme. Home Fortification with Micronutrient Powders (MNP). Basel: Home Fortification Technical Advisory Group, 2013 [acesso em 20 ago 2014]. Disponível em: http://www.dsm.com/content/dam/dsm/cworld/en_US/documents/home-fortification-with-micronutrient-powders-joint-publication-by-the-world-food-programme-sight-and-life-unicef-cdc-and-hf-tag.pdf

Simas PRP, Pinto ICM. Health work: portrait of community workers in the Northeast region of Brazil. *Cien Saude Colet.* 2017;22(6):1865-1876.

Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, Akhund T, Khan J, Ahmed I, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2013;382:29–40.

Souza Filho MD, Damasceno CVX, Szarfarc SC, Fujimori E, Araújo MAM, Moreira-Araújo RSR. Fortificação das farinhas com ferro e controle da anemia em gestantes de Teresina, Piauí, Brasil. *Rev Nutr.* 2011;24:679-688.

Spinelli MGN, Marchioni DML, Souza JMP, Souza SB, Szarfarc SC. Fatores de risco para anemia em crianças de 6 a 12 meses no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;17:84-91.

Sprinkles Global Health Initiative. About Sprinkles. 2009 [acesso em 04 jul 2010]. Disponível em: <http://www.sghi.org>.

Staab DB, Hodges RE, Metcalf WK, Smith JL. Relationship between vitamin A and iron in the liver. *J Nutr.* 1984;114:840-844.

Stevens GA, Bennett JE, Hennis B, Lu Y, De-Regil LM, Rogers L et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e528-536.

Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. For the Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013;1:16e -25e.

Stulbach TE. Avaliação do Programa Nacional de Suplementação de Ferro no controle de anemia, em crianças de 6 a 24 meses, assistidas nos Centros de Educação Infantil do município de Goiânia [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2009.

Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2011;4:8-11.

The Micronutrient Initiative. Bolivia. Bolivia Country Profile. 2014. Disponível em: <http://www.micronutrient.org/english/view.asp?x=599>

The Micronutrient Initiative. SickKids The Hospital for Sick children. Joint Statement by the Micronutrient Initiative, International Nutrition Foundation and the Sprinkles Global Health Initiative at Sick Kids. Home fortification with multiple micronutrients: effectively preventing iron deficiency anaemia in infants and young children. 2011 Disponível em: http://sghi.org/resource_centre/MISGHIIDPAS.pdf

The United Nations Children's Fund. UNICEF. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Assessment of Home Fortification Interventions, 2011. Geneva: Home Fortification Technical Advisory Group. 2012.

Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, Wasantwisut E, Pongcharoen T, Bailey KB, et al. Only a small proportion of anemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency¹⁻³. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:380-387.

Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:546-555.

Thurnham DI. Vitamin A, iron and haemopoiesis. *Lancet*. 1993;342:1312-1313.

Tofail F, Hamadani JD, Mehrin F, Ridout DA, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Psychosocial Stimulation Benefits Development in Nonanemic Children but Not in Anemic, Iron-Deficient Children. 2013;143:885-893.

Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008; 371:340-357.

Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *The Lancet* [online]. Saúde no Brasil. 2011 [acesso em 29 jul 2014]. Disponível: <http://www.thelancet.com/series/health-in-brazil>.

Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997;26:224-227.

Vieira RCS, Ferreira HS. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev Nutrição*. 2010;23:433-444.

Villalpando S, Pérez-Expósito A, Shamah-Levy T, Rivera JA. Distribution of anemia associated with micronutrient deficiencies other than iron: a probabilistic sample of Mexican children. *Ann Nutr Metab*. 2006;50:506-511.

Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369:145-157.

WHO - World Health Organization. Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995.

WHO - World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Geneva: WHO; 1996.

WHO - World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.

WHO - World Health Organization. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. Geneva: Butte NF, Lopez-Alarcon MG, Garza C. Geneva: WHO; 2002.

WHO - World Health Organization. Center for Disease Control and Prevention. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO; 2008.

WHO - World Health Organization. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995-2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: WHO; 2009a.

WHO - World Health Organization. Global health risk. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009b.

WHO - World Health Organization. Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6-23 months of age. Geneva: WHO; 2011a.

WHO - World Health Organization. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros [acesso em 23 jun 2014]. Disponível: <http://www.who.int/childgrowth/software/es/index.html>; WHO; 2011b.

WHO - World Health Organization. Guideline: use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by infants and young children aged 6-23 months and children aged 2-12 years. Geneva: WHO; 2016.

WHO - World Health Organization. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. Geneva: WHO; 2005 [acesso em 3 dez 2016]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43281/1/9241593431.pdf?ua=1&ua=1>,

Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F, Dib A, Zeder C, Hurrell RF, et al. Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and haemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:580-586.

Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007;370:511–520.

Zimmerman S. Fifteen Years of Fortifying With Folic Acid: Birth Defects are Reduced and Healthcare Expenses are Averted. *Sight and life*. 2011;25:54-59.

Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as Sprinkles to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:791–795.

Zlotkin SH, Tondeur M. Successful approaches: Sprinkles. In: Kraemer K, Zimmermann MB. *Nutritional Anemia*. Sight and Life Press; 2007.

ANEXOS

Anexo 1: Declaração referente ao cumprimento do estágio de pesquisa realizado na <i>School of Medicine, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, AUS</i>	129
Anexo 2: Manuscrito “ <i>Effect of providing multiple micronutrients in powder through primary healthcare on anemia in young Brazilian children: A multicentre pragmatic controlled trial</i> ”	131
Anexo 3: Parecer de aprovação do protocolo de pesquisa nº 2291 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.....	145
Anexo 4: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	147
Anexo 5: Questionário de triagem.....	149
Anexo 6: Questionário único do grupo controle.....	151
Anexo 7: Questionário inicial do grupo intervenção.....	157
Anexo 8: Questionário do seguimento de três meses.....	162
Anexo 9: Questionário do seguimento de seis meses (avaliação final).....	164
Anexo 10: Questionário da Coleta de Sangue.....	168

ANEXO 1

Declaração referente ao cumprimento do estágio de pesquisa realizado na *School of Medicine, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, AUS*

Dr Zohra Lassi
Postdoctoral Research Fellow
Robinson Research Institute
Level 8, Hughes Building
North Terrace, South Australia 5005

+61 (0)8 8313 9266

zohra.lassi@adelaide.edu.au
adelaide.edu.au/robinson-research-institute

CRICOS Provider No. 00123M

September 05, 2016

Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira
PhD student in Public Health Nutrition - FSP/USP
Specialist in Primary Care at the University of Toronto in partnership with UFAC
Assistant Professor of the Center of Health Science and Sports - CCSD
Federal University of Acre - UFAC (www.ufac.br)
Address: UFAC - BR 364 Km 04, Industrial District, Mail Box: 69920-900, Rio Branco - Acre -
Brazil. Phone number: + 55 68 3901-2585 Room number: 219

Subject: **To Whom It May Concern**

I am pleased to inform you that I will be supervising you during your visit from 01 March 2017 to 01 Sep 2017 to the University of Adelaide. Your research will focus on the "Impact of the use of multiple micronutrient powder on linear growth". I will be happy to provide you direct supervision and necessary supplies to accomplish your research project during your visit here.

The decision to offer you this is based on your academic credential including your English skills, your research interest and your current training experience.

It is my understanding that you will cover your own living costs and travel expenses with the full financial support of your institution or other funding sources.

I welcome you to join my current research team.

Yours sincerely,



Dr Zohra Lassi
Postdoctoral Research Fellow in Global Health
Robinson Research Institute
The University of Adelaide, SA 5006
T: +61 8 8313 9266

ANEXO 2

Effect of providing multiple micronutrients in powder through primary healthcare on anemia in young Brazilian children: a multicentre pragmatic controlled trial

Marly A. Cardoso, Rosangela A. Augusto, Gisele A. Bortolini, Cristieli S. M. Oliveira, Daniela C. Tietzman, Leopoldina A. S. Sequeira, Maria Claret C. M. Hadler, Maria do Rosario G. Peixoto, Pascoal T. Muniz, Márcia R. Vitolo, Pedro I. C. Lira, Patrícia C. Jaime, ENFAC Working Group.

Artigo original publicado

Plos One. 2016; 11(3): e0151097

DOI: 10.1371/journal.pone.0151097

RESEARCH ARTICLE

Effect of Providing Multiple Micronutrients in Powder through Primary Healthcare on Anemia in Young Brazilian Children: A Multicentre Pragmatic Controlled Trial

Marly A. Cardoso^{1*}, Rosangela A. Augusto¹, Gisele A. Bortolini², Cristieli S. M. Oliveira³, Daniela C. Tietzman⁴, Leopoldina A. S. Sequeira⁵, Maria Claret C. M. Hadler⁶, Maria do Rosario G. Peixoto⁶, Pascoal T. Muniz³, Márcia R. Vitolo⁴, Pedro I. C. Lira⁵, Patrícia C. Jaime¹, ENFAC Working Group[¶]

1 Department of Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN), Ministry of Health, Brasília, Brazil, **3** Department of Health Sciences, Federal University of Acre, Rio Branco, Brazil, **4** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil, **5** Department of Nutrition, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil, **6** School of Nutrition, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

¶ The complete list of the ENFAC Working Group members can be found in the Acknowledgments.

* marlyac@usp.br



OPEN ACCESS

Citation: Cardoso MA, Augusto RA, Bortolini GA, Oliveira CSM, Tietzman DC, Sequeira LAS, et al. (2016) Effect of Providing Multiple Micronutrients in Powder through Primary Healthcare on Anemia in Young Brazilian Children: A Multicentre Pragmatic Controlled Trial. PLoS ONE 11(3): e0151097. doi:10.1371/journal.pone.0151097

Editor: Jacobus van Wouwe, TNO, NETHERLANDS

Received: November 10, 2015

Accepted: February 18, 2016

Published: March 14, 2016

Copyright: © 2016 Cardoso et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and Supporting Information files.

Funding: This work was supported by the Ministry of Health of Brazil with administrative and financial management by the Brazilian National Council of Technological and Scientific Development, CNPq (Grant no. 552747/2011-4). The multiple micronutrients in powder (MNP) used in this study was kindly donated by UNICEF. The views expressed do not necessarily reflect those of the Ministry of Health of Brazil. Neither of the organizations involved

Abstract

Background

Multiple micronutrients in powder (MNP) are recommended by WHO to prevent anemia in young children. However, evidences for its effectiveness in different populations and improvements in other outcomes (e.g. linear growth and vitamin A deficiency) are scarce.

Methods

A multicentre pragmatic controlled trial was carried out in primary health centres. At study baseline, a control group (CG) of children aged 10- to 14 months ($n = 521$) was recruited in the routine healthcare for assessing anemia, anthropometric and micronutrient status. At the same time, an intervention group (IG) of infants aged 6- to 8 months ($n = 462$) was recruited to receive MNP daily in complementary feeding over a period of 60 days. Both study groups were compared when the IG infants reached the age of the CG children at enrolment.

Results

In CG, the prevalence of anemia [hemoglobin (Hb) < 110 g/L], iron deficiency (ID, plasma ferritin < 12 µg/L or TfR > 8.3 mg/L), and vitamin A deficiency (VAD, serum retinol < 0.70 µmol/L) were 23.1%, 37.4%, and 17.4%, respectively. Four to six months after enrolment, when the IG participants had the same age of the controls at the time of testing, the prevalence of anemia, ID and VAD in IG were 14.3%, 30.1% and 7.9%, respectively. Adjusting for city, health centre, maternal education, and age, IG children had a lower likelihood of anemia and VAD [Prevalence Ratio (95% CI) = 0.63 (0.45, 0.88) and 0.45 (0.29, 0.69),

in supporting this work had a role in the analysis or interpretation of the data.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

respectively] when compared with CG children. The adjusted mean distributions of Hb and length-for-age Z-scores improved by 2 SE in the IG compared to CG children.

Conclusions

MNP effectively reduced anemia and improved growth and micronutrient status among young Brazilian children.

Trial Registration

Registro Brasileiro de Ensaios Clinicos [RBR-5ktv6b](#)

Introduction

Anemia in children is a major public health problem in both developed and developing countries, affecting an estimated 293 million preschool-aged children [1]. In recent decades, numerous strategies for anemia prevention and control have been adopted around the world, but few have successfully reduced its prevalence. As global estimates on micronutrient deficiencies are not available, prevalence of anemia in preschool children is often used as an outcome for micronutrient deficiencies [2]. The WHO estimates the prevalence of iron deficiency in 2.5 times higher than the prevalence of anemia in children under 2 years [2–3]. Although iron deficiency resulting from low intake and low bioavailability of dietary iron remains the main cause of anemia, especially in poor areas, many other factors play a role, including genetics, infections, and other micronutrients deficiencies, including vitamin A and folate [2–3].

A review of studies carried out in Brazil from 1996–2007 reported a 53% prevalence of anemia among children aged 6–59 months, with the highest prevalence among children under 24 months of age [4–5]. The role of multiple micronutrient deficiencies in the etiology of anemia has been considered in recent studies [6–7]. Brazil has adopted three strategies to prevent and control anemia: nutrition education, mandatory fortification of flour, and iron supplementation in children under 18 months and in pregnant and lactating women. Nutrition education has been implemented in primary health care [8]. Fortification of wheat and corn flours with iron and folic acid was introduced in June 2004, with 4.2 mg of iron and 150 mg of folic acid added per 100 g of flour. The fortification of flour with folic acid has produced positive results in the U.S., Canada and Chile, reducing the incidence of neural tube defects [9]. However, the effectiveness of iron fortification of flour in preventing childhood anemia appears to be low. In Brazil, a study assessing the impact of iron-fortified flour on hemoglobin concentrations among preschool children did not find a statistically significant effect [10]. Given the amount of flour typically present in complementary feeding, infants should not be considered the target group for whom flour fortification has a positive impact.

The transition to complementary foods as children begin to consume household diets is associated with insufficient iron intake, combined in many cases with insufficient or borderline dietary intake of other micronutrients [11–12]. Thus, in 2011, a WHO technical publication examined strategies to prevent and control anemia in children aged 6–23 months, suggesting the use of multiple micronutrients in powder (MNP) as a home-based strategy for health promotion [1]. This approach uses sachets containing a mixture of powdered vitamins and minerals that can be easily mixed with semi-solid foods. Iron in the powder (as ferrous fumarate) is encapsulated in a lipid layer to prevent its interaction with foods, which can alter food texture [13]. However, most of the evidence relating to MNP reported in Cochrane systematic reviews

derives from African and Asian studies [14–15]. Those studies also showed that home fortification is effective in preventing iron deficiency (ID) and iron deficiency anaemia (IDA). However, the effect of home fortification of complementary feeding on plasma levels of vitamin A is unconvincing. There are also no clear effects of this strategy on growth.

The present study aimed to evaluate the effectiveness of home fortification of complementary feeding with MNP delivered through the primary healthcare provider in preventing anemia and improving growth and micronutrient status among young Brazilian children.

Materials and Methods

Study population and design

The *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar* (ENFAC) is a pragmatic controlled clinical trial designed to assess the impact of MNP on anemia of infants seen at primary healthcare practices in Brazil. A complete list of the ENFAC investigators is listed in the Acknowledgments. This study was registered at www.ensaiosclinicos.gov.br as [RBR-5ktv6b](#) ([S1](#) and [S2](#) Texts). For this study, 24 large primary health centers (PHC) in four cities from four different regions in Brazil were selected, based on the largest enrolment in each city: Goiânia, 5 PHC; Olinda, 9 PHC; Rio Branco, 6 PHC; Porto Alegre, 4 PHC. Goiânia, the state capital of Goiás, located in the Midwestern region of the country, with 1,301,892 inhabitants (2010 Census) and a Human Development Index (HDI) of 0.832. Olinda, a city of Recife metropolitan region of the state of Pernambuco, located in the northeast of the country, with a population of 375,559 inhabitants and an HDI of 0.801. Rio Branco, capital of Acre state, is located in northern Brazil, with 335,796 inhabitants, nearly half the state's population and HDI of 0.754. Porto Alegre, the state capital of Rio Grande do Sul, had 1,409,351 inhabitants and IDH of 0.865 [16]. From June 2012 to April 2013, the mothers or guardians of children aged 10–14 months receiving routine pediatric care were invited to participate in the study as the control group (CG). At the same time, an intervention group (IG) of infants aged 6–8 months was recruited through the same health centers to receive home fortification with MNP given once daily in complementary feeding over a period of 60 days, as per WHO guidelines [2]. Because of ethical constraints of collecting blood samples from 6–8 month-infants in the routine primary healthcare and keeping possible anemic children without the standard treatment with iron supplementation, we did not collect blood samples from IG infants before the intervention. The IG infants were assigned to the intervention for a follow-up period of four to six months after enrolment. Thus, both study groups were compared when the IG infants reached the age of the CG children at enrolment. Laboratory results were provided to the caregivers or community health workers for further follow-up and treatment when necessary.

A sample size of at least 105 children in each IC and CG groups was estimated to detect an increase in mean blood hemoglobin (Hb) concentration of 6 g/L (SD = 12g/L) in the intervention group with a power of 0.95 and an α two-tailed level of 0.05 [17]. The sample size in each study city was increased to 135 to account for dropouts in the IG, expecting at least a total of 1080 children (540 in each IC and CG groups) at recruitment. Overall, 1225 children were assessed for eligibility from June 2012 to December 2012. The eligibility criteria for participation were as follows: 1) parental approval to participate in the study and 2) not currently receiving treatment for anemia. Exclusion criteria included premature birth (<37 weeks' gestation); twins; reported cases of HIV infection, malaria, tuberculosis or genetic Hb disorders; and fever (>39°C) on the day of blood sampling.

Written informed consent was obtained from each child's primary caregiver.

The Human Ethical Review Board of the School of Public Health, University of São Paulo, Brazil, and the institutional review boards of Federal University of Rio Branco, The

Table 1. Nutrient composition of the MNP used in the ENFAC Study^a.

Nutrient	Amount/1g
Iron (ferrous fumarate), <i>mg</i>	10
Zinc (gluconate), <i>mg</i>	4.1
Folic acid, μg	150
Vitamin A (RE), μg	400
Vitamin C, <i>mg</i>	30
Vitamin D ₃ , μg	5
Vitamin E (TE), <i>mg</i>	5
Vitamin B ₁ , <i>mg</i>	0.5
Vitamin B ₂ , <i>mg</i>	0.5
Vitamin B ₆ , <i>mg</i>	0.5
Vitamin B ₁₂ , μg	0.9
Niacin, <i>mg</i>	6
Copper, <i>mg</i>	0.56
Iodine, μg	90
Selenium, μg	17

^a Individual serving of 1g/sachet to be mixed with semi-solid food daily for 60 days. MNP, multiple micronutrient powder; ENFAC Study, *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar*.

doi:10.1371/journal.pone.0151097.t001

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, The Universidade Federal de Pernambuco, and The Federal University of Goiás approved the research protocol.

The intervention

The nutrient composition of the MNP is shown in [Table 1](#). The MNP sachets (dose = 1 sachet/day) were to be mixed with the infant's meal immediately before serving. Health workers were invited to a 1-hour learning session provided by the research team before MNP distribution. As previously described for communications designed to change behavior [18], the learning session covered why children need iron, the benefits of MNP in reducing childhood anemia and micronutrient deficiencies, and the appropriate use of MNP. The research team provided technical assistance to health workers, with materials to help develop the MNP intervention and to integrate it with the existing nutrition program. Health care workers provided a 2-month supply (60 sachets per child) of MNP to caregivers.

Data collection

The CG was enrolled at 10–14 months of age. On enrolment, a questionnaire was administered through a face-to-face interview with the mothers or guardians of all participants. The interview, conducted by trained fieldworkers, addressed the following topics: demographic characteristics (child's sex, age, and race/ethnicity, classified as white, black, "pardo" [brown], yellow, or indigenous, according to skin color, as used in the Brazilian census); maternal education; reproductive health variables (maternal age, birth weight); and morbidity (diarrhea, wheezing, or fever up to 15 days prior to the interview; episodes of malaria in the past 12 months). Length was measured by trained research assistants according to standardized procedures [19] using portable infant measuring boards (model ES-2000, Sanny, Los Angeles, USA). Each measurement was repeated twice and the mean value calculated. Z-scores for length/height-for-age (HAZ) were calculated according to the WHO child growth standards [20]. Stunting was

defined as HAZ of < -2.0 [19]. The IG infants were enrolled at 6–8 months of age to receive the intervention. Four to six months after enrolment, research interviewers performed the same data collection procedures described above for the CG children, with additional questions on MNP consumption and a count of unused sachets from each household at the end of the trial.

Laboratory methods

A fasting (≥ 3 hours) venous blood sample (around 5 mL) was collected in the morning on a day scheduled with caregivers (at enrolment for the CG and 4–6 months after enrolment for the IG children). Because limited sample volumes were available during some difficult blood collection, not all laboratory analyses were performed for all children. At the field laboratory, whole blood aliquots collected in EDTA-containing vacuum tubes were used to measure Hb concentrations on portable hemoglobinometers (Hb301; HemoCue[®], Angelholm, Sweden) by trained nurses following recommended standardization procedures [21]. A separate blood sample was protected from light and centrifuged within 1 hour of collection; serum and plasma samples were frozen at -20°C before being shipped to São Paulo on dry ice and maintained at -70°C until further analysis. In São Paulo, plasma ferritin (PF) and soluble transferrin receptor (sTfR) concentrations were measured using commercially available enzyme immunoassays (Ramco, Houston, TX); C-reactive protein (CRP) $> 5\text{mg/L}$ and α -1-acid glycoprotein (AGP) $> 1\text{g/L}$ were measured as acute and chronic inflammation [22], respectively, using an IMMAGE Immunochemistry System (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Anemia, ID, and IDA were defined according to Hb, PF, and sTfR as follows: anemia was defined as Hb concentration $< 110\text{g/L}$. ID was defined as PF concentrations $< 12\text{ }\mu\text{g/L}$ or sTfR concentrations $> 8.3\text{ mg/L}$. IDA was defined as ID occurring in anemic children. Serum folate concentrations were measured using commercial fluoroimmunoassays (Perkin Elmer, Wallac Oy, Turku, Finland); values $< 10\text{ nmol/L}$ were considered diagnostic of folate deficiency [23]. Serum concentrations of β -carotene, retinol and vitamin E were measured by HPLC methods (HP-1100 HPLC system, Hewlett Packard, Palo Alto, California, USA) as previously described [24]; serum retinol concentration $< 0.70\text{ }\mu\text{mol/L}$ was used to indicate vitamin A deficiency [25]. Frozen samples were analyzed within 6 months of collection. The laboratory assayed internal and external blinded quality control specimens in each run. Based on the control specimens, the accuracy and interassay coefficients of variation for these analyses were within 7%.

Outcome variables

The primary outcome measure was the difference in mean Hb between the IG using home fortification with MNP and the CG. Secondary outcome measures were the prevalence of anemia, iron and vitamin A deficiencies, and mean HAZ. Both study groups were compared when the IG infants reached similar age of the CG children at enrolment.

Statistical analysis

The intervention effects were assessed with the use of intention-to-treat analysis as we did not consider the compliance for the use of MNP into the analysis. Median values and IQR were calculated for micronutrient concentrations, dietary intake, and continuous covariates according to outcome status. Pearson χ^2 and Student *t* tests were used to examine differences in proportions and in continuous variables between groups, respectively.

We used mixed-effects Poisson regression models with robust variance to estimate adjusted values for the prevalence ratios (PR) for the outcome variables. Because of the hierarchical nature of the data, we used multilevel Poisson regression analyses with an extra Poisson variation to estimate the level-1 (individual level) variance. The IG was compared with the CG while

controlling for city, primary health center, maternal schooling, and child age. In subsequent analyses, adjusted individual level data for Hb and HAZ were used to compare the distributions between study groups (using *kdensity* and *normalden* procedures in Stata 13.0 to illustrate the true underlying density for continuous random variables). Missing data (less than 10%) were included in the multiple models by creating missing-value categories. Statistical significance was set at 0.05, and PR with 95% CI are presented. All *P* values were derived from two-sided statistical tests. All analyses were done in STATA 13.0 (Statacorp, College Station, Texas, USA).

Results

A total of 1225 children were recruited for the study, of whom 1213 were eligible (12 were excluded because of prematurity). Based on age, 543 children aged 10–15 months were selected as the CG. Of these, parents of 22 children (4.1%) declined participation. The remaining 521 caregivers (96% of the eligible children) completed the study interview and were scheduled for blood sampling. Among the 670 infants aged 6–8 months, parents of 108 (16.1%) declined; the remaining 564 were assigned to receive MNP from professionals at primary health study centers. Of these, 24 (4.3%) could not get the MNP with the health professionals, 78 (13.8%) were lost in the 4–6 months of follow-up due to address change, and the remaining 462 (81.9% of eligible infants) were included in this analysis as the IG (Fig 1). There was no significant difference in age and sex distribution among children lost to follow-up and children included in the analyses ($P > 0.010$).

The overall compliance reported by caregivers of the IG infants was 97%. Based on leftover sachets recorded at the end of the trial, 352 (76%) of the IG infants consumed at least 30 sachets; only 36% consumed all 60 sachets as recommended.

The general characteristics of the study participants are shown in Table 2. There were no significant differences between the study groups based in sex, birth weight, or race/ethnicity. However, IG children were on average 25 days younger than CG children. Although the mean years of maternal schooling was similar between groups (mean = 9.0 y; SD = 3.0 y), the proportion of mothers with less than 9 y of schooling was lower in the IG group (33.8%) than in CG (40.1%). Because of these differences, in addition to adjusting for health center and city in

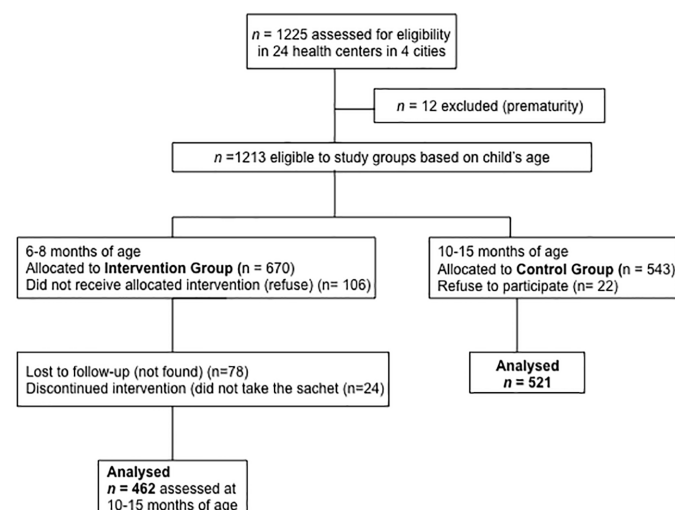


Fig 1. Flow of participants in the ENFAC study. CG, control group; ENFAC, *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar*; IG, intervention group.

doi:10.1371/journal.pone.0151097.g001

Table 2. Characteristics of the participants by ENFAC study groups^a.

	CG (n = 521)	IG (n = 462)	P
Female Sex, n (%)	258 (49.5)	234 (50.7)	0.724
Birth weight (g), mean (SD)	3241.0 (493.2)	3280.5 (492.5)	0.213
Race/ethnicity:			0.685
Brown, n (%)	386 (74.4)	351 (76.8)	
White, n (%)	86 (16.5)	67 (14.7)	
Black, n (%)	32 (6.2)	29 (6.4)	
Maternal education <9 y, n (%)	204 (40.1)	153 (33.8) ²	0.039
Weight (kg), mean (SD)	10.04 (1.3)	10.00 (1.4)	0.683
Height (cm), mean (SD)	76.11 (3.6)	75.76 (3.3)	0.117
HAZ, mean (SD)	-0.19 (1.14)	0.05 (1.15)	0.001
Breast feeding ≥ 6 months, n (%)	368 (71.2)	315 (68.6)	0.385

^aValues are mean (SD) or percentages. Totals differ from the total number of study children due to missing values. Pearson χ^2 and Student t tests were used to examine differences in proportions and in continuous variables between groups, respectively.

CG, control group; ENFAC Study, *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar*; HAZ, Z-scores for length-for-age; IG, intervention group.

doi:10.1371/journal.pone.0151097.t002

multilevel analysis, we further adjusted for child’s age and maternal schooling for comparisons between groups. The number of reported episodes of fever or wheezing in the prior 15 days was statistically lower in the IG than in the CG (Table 2). No cases of current or past malaria infection were reported.

The crude prevalence of anemia was 38.1% lower in the IG than in the CG; ID was 19.9% lower, IDA was 51.4% lower, and vitamin A deficiency was 54.7% lower ($P < 0.001$, χ^2 test; Table 3). The adjusted prevalence ratios showed a similar pattern for all these indicators, with the exception of ID, for which 95% CI of the adjusted PR was no longer significant. The concentrations of Hb, sTfR, folate, and beta-carotene were significantly higher in the IG compared with the CG. The proportion of vitamin E insufficiency was significantly lower in the IG than in the CG. Although the median PF values were not different between groups, the other indicators of short- (AGP > 1g/L) and long-term (CRP > 5mg/L) infection status were statistically different, with values 27% and 49% lower, respectively, in the IG.

The number (%) of stunted children was similar between study groups: 25 (4.9) and 19 (4.2) in CG and IG, respectively. The prevalence of folate deficiency was less than 1% in both groups: four children in CG and 2 in IG (results not shown). Fig 2 illustrates the Hb and HAZ distributions of the study groups using individual level data adjusted for health center, city, maternal schooling, and child age. Adjusted mean Hb was by 3.2 g/L higher in the IG ($P < 0.001$), which represents a shift to the right in the adjusted Hb distribution. This difference was even greater when considering only anemic children: the adjusted mean Hb for underlying density was 5.1 g/L higher in the anemic IG children compared with CG children. A similar pattern was found for the adjusted mean HAZ, with difference of 0.25 z-score, corresponding to a shift to the right in the adjusted HAZ distribution.

Because inflammation and infection may increase PF concentrations and decrease retinol concentrations, estimates of the effect of the intervention on the prevalence of ID, IDA, and VAD according to inflammation status are shown in Fig 3. The prevalence of ID, IDA, and VAD were significantly lower (~10%) in the IG infants in the absence of infection. Children with CRP ≥ 10 mg/L were included in this comparison (n = 42 in CG and n = 13 in IG children).

Table 3. Prevalence of anemia and biochemical indicators by study groups at the end of the ENFAC Study^a.

	CG, n = 521	IG, n = 462	P
Age (months), mean (SD)	13.5 (1.0)	12.7 (1.1)	< 0.001
Hemoglobin (g/L), mean (SD)	116.6 (13.5)	120.4 (10.6)	< 0.001
Anemia (Hemoglobin <110 g/L), n (%)	120 (23.1)	66 (14.3)	< 0.001
Anemia, adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.63 (0.45, 0.88)	0.004
ID ^c , n (%)	188 (37.4)	128 (30.1)	0.020
ID ^c , adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.81 (0.64, 1.04)	0.103
IDA ^d , n (%)	52 (10.3)	21 (4.9)	0.002
IDA ^d , adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.45 (0.26, 0.77)	0.004
Plasma ferritin (µg/L), median (IQR)	19.9 (12.7; 33.5)	21.4 (13.0, 34.3)	0.688
sTfR (mg/L), median (IQR)	3.26 (1.23, 8.31)	2.87 (1.03, 5.21)	< 0.001
Vitamin A deficiency (<0.70µmol/L), n (%)	86 (17.4)	33 (7.9)	< 0.001
Vitamin A deficiency, adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.45 (0.29, 0.69)	< 0.001
Vitamin E insufficiency (<11.6 µmol/L), n(%)	302 (61.5)	103 (24.9)	< 0.001
Vitamin E insufficiency, adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.38 (0.30, 0.49)	< 0.001
Serum beta-carotene (µmol/L), median (IQR)	0.28 (0.14, 0.50)	0.36 (0.21, 0.60)	< 0.001
Folate, median (IQR)	39.66 (28.78, 55.29)	48.27 (34.44, 55.29)	< 0.001
AGP >1g/L, n (%)	183 (31.7)	116 (24.6)	0.001
AGP > 1 g/L, adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.73 (0.55, 0.97)	0.030
CRP >5 mg/L, n (%)	79 (16.9)	33 (8.9)	< 0.001
CRP > 5 mg/L, adjusted PR (95% CI) ^b	1	0.512 (0.33, 0.80)	0.003

^aTotals differ from the total number of study children due to missing values. AGP, α-1-acid glycoprotein; CG, control group; CRP, C-reactive protein; ENFAC, *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar*; ID, iron deficiency; IDA, iron deficiency anemia; IG, intervention group; PR, prevalence ratio; sTfR, soluble transferrin receptor.

^bP values were determined by testing the null hypothesis that each variable is equal between groups by using mixed-effects Poisson regression models, adjusted for health center, city, maternal education and child age (days).

^cDefined with plasma ferritin < 12 µg/L or sTfR > 8.3 mg/L.

^dDefined as Hb < 110 g/L with plasma ferritin < 12 µg/L or sTfR > 8.3 mg/L.

doi:10.1371/journal.pone.0151097.t003

Discussion

In this pragmatic trial, home fortification of complementary feeding with 60 sachets of MNP given on a flexible basis improved Hb concentrations and linear growth, and reduced anemia, iron and vitamin A deficiencies among Brazilian children aged 10–15 months. To our knowledge, this study is the first pragmatic trial with a large enough sample to have adequate power in a middle-income country. Since the use of the MNP requires its addition to semi-solid foods (such as mashed fruits and vegetables), in this study the intervention with MNP optimized the effects of primary healthcare strategies to promote healthy complementary feeding, further improving the benefits of the home fortification.

The reduction in anemia observed in this study was similar to the findings of other studies on the effectiveness of home fortification with MNP. In 2009, a Cochrane systematic review suggested that home fortification with MNP is as effective as iron supplementation in treating anemia with better acceptance resulting from reduced side effects [14]. The second Cochrane systematic review assessed the effects on health outcomes of home fortification with MNP of

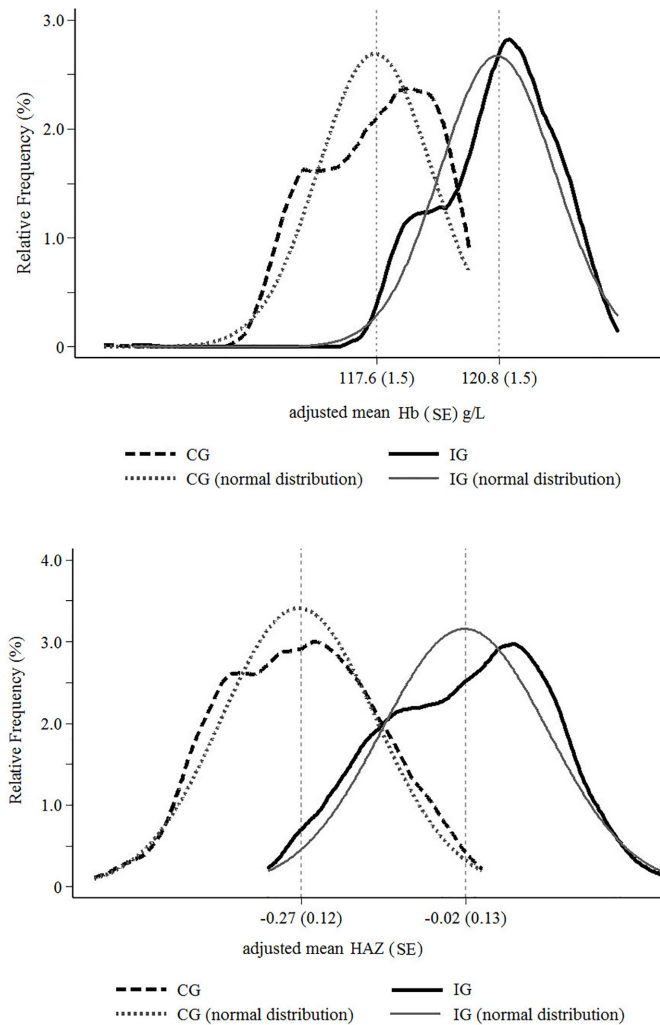


Fig 2. Relative frequency of hemoglobin (Hb in A) and Z-scores for length-for-age (HAZ in B) values adjusted for primary health center, city, child age and maternal schooling in multilevel linear regression analysis by ENFAC study groups. CG, control group; ENFAC, *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar*; HAZ, length/height-for-age Z-score; Hb, hemoglobina; IG, intervention group.

doi:10.1371/journal.pone.0151097.g002

foods consumed by children under 2 years of age [15]. That review included eight trials conducted in low-income countries in Asia, Africa, and the Caribbean. The interventions lasted for 2–12 months; only one study evaluated the use of MNP on a flexible basis (but no more than one sachet per day). The overall quality of the evidence for ID was considered high, whereas evidence was moderate for anemia, Hb concentration, iron status, and growth. Home fortification of foods with MNP reduced anemia by 31% (average RR 0.69, 95% CI 0.60–0.78) and ID by 51% (average RR 0.49, 95% CI 0.35–0.67) when compared with no intervention or placebo. However, fortification had no effect on HAZ, and diarrhea was reported in only five trials.

Recently, clinical trial studies have been published about the effects of MNP on other nutritional outcomes [26–29]. Variations in the number of micronutrients used in the sachets (ranging from 3 to 13 nutrients), duration of the intervention (from 6 to 24 months), age group (ranging from 6 to 48 months) and nutritional profile of the target population could explain some findings. While home fortification with MNP did reduce the prevalence of anemia in

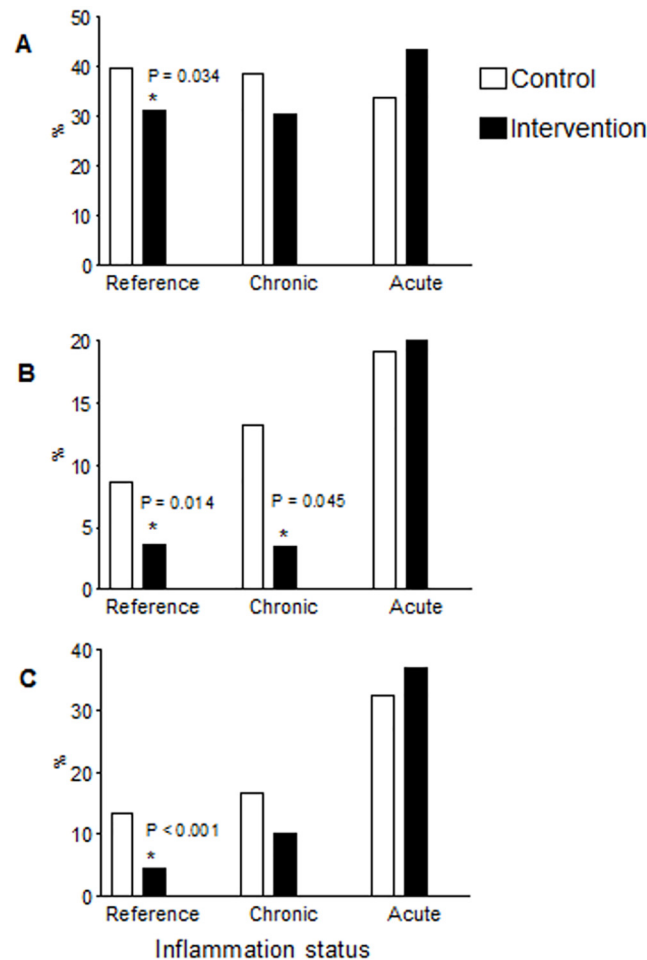


Fig 3. Frequency (%) of iron deficiency (A), iron deficiency anemia (B) and vitamin A deficiency (C) stratified by inflammation status using combined plasma values of CRP and AGP according to ENFAC study groups. Reference, CRP \leq 5mg/L and AGP \leq 1g/L, $n = 302$ (A and B) or 296 (C) in CG, and $n = 275$ (A and B) or 274 (C) in IG; Chronic, CRP \leq 5mg/L and AGP $>$ 1g/L, $n = 83$ (A and B) or 84 (C) in CG, and $n = 59$ (A, B or C) in IG; Acute, CRP $>$ 5 and AGP $>$ 1g/L mg/L, $n = 68$ (A and B) or 65 (C) in CG, and $n = 30$ (A and B) or 27 (C) in IG. Totals differ from the total number of study children due to missing values for biochemical indicators. The symbol * indicates significant differences for the IG compared with CG (Pearson χ^2 test). AGP, α -1-acid glycoprotein; CG, control group; CRP, C-reactive protein; ENFAC, *Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar*; IG, intervention group.

doi:10.1371/journal.pone.0151097.g003

those studies, it did not result in significant improvement in anthropometric outcomes, although favorable trends were found. One of these studies, a large cluster-randomized trial in urban and rural sites in Pakistan [27], found a reduction in IDA, with a small effect on growth. MNPs were given daily between 6 and 18 months of age; the prevalence of anemia and stunting at baseline ranged from 72–92% and 23–30%, respectively. An increased proportion of days with diarrhea was reported in the intervention group compared to control. Because diarrhea is well recognized as a potential adverse effect of iron supplementation in malnourished children, the increased diarrhea incidence could explain the reduced growth benefits of MNP [30]. In another large cluster randomized trial of young children in a rural community setting in Ghana [29], malaria incidence was significantly lower in the group using MNP with iron compared with the iron-free MNP group; no differences in anthropometric measures were

reported. In our study, the following possible factors could contribute to the improvement observed in the HAZ distribution related to the use of MNP: reported frequency of diarrhea was similar in the IG and CG children, and reported episodes of fever and wheezing in the prior 15 days and levels of inflammatory markers were statistically lower in the IG than in the CG. These results could be related to a better nutritional status observed in IG children. However, caution should be considered in this interpretation as our study design did not provide follow-up information for unbiased comparison with the CG children.

Another important finding from our study is the reduced prevalence of VAD in the IG children. Additional information on the later stages of inflammation could discern the effect of recurrent infection on iron and vitamin A status [31]. The prevalence of ID, IDA, and VAD were significantly (10%) lower in the IG infants in the absence of infection. In contrast to our findings, previous studies [26, 32–33] did not find significant impact of the MNP on vitamin A status, partially attributable to the insensitivity of indicators used to assess vitamin A status, and the relatively low prevalence of vitamin A deficiency in the population without inflammation [33].

Some limitations of our study should be noted. While the general characteristics of the study children were similar between groups, this pragmatic controlled clinical trial design does not allow randomization and blinding. Nevertheless, the results were obtained in the routine situation, providing valuable information about the effectiveness of the use of MNP through primary healthcare in different regions in Brazil. Although we found that MNP was effective in reducing anemia, and improving growth and micronutrient status, logistic constraints prevented measurement of other biochemical indicators, including zinc status, and detailed dietary intake information was not collected at all study centers. Thus, we have no information on whether the quality of complementary feeding improved over the course of the study. However, IG participants had higher serum concentrations of beta-carotene and vitamin E, which are good biomarkers of habitual consumption of fruits and vegetables, suggesting that our results are probably associated in part with improved quality of complementary feeding following the recommendations for use of MNP delivered through primary healthcare.

In conclusion, our trial confirmed that the home fortification with MNP given once daily for 2–3 months and provided through primary healthcare can reduce anemia and improve growth, micronutrient status, and morbidity status among Brazilian children.

Our findings support the conclusions of previous studies that MNP interventions should be integrated with health care and education, starting at 6–8 months of age with child's diet transition from breast feeding to complementary feeding, for improvements in linear growth and micronutrient status.

Supporting Information

S1 Text. Trial study protocol.

(PDF)

S2 Text. TREND statement checklist for reporting non-randomized trials.

(PDF)

Acknowledgments

The authors thank all the participants and health professionals involved in this study. Members of the ENFAC Working Group are as follows: Marly Augusto Cardoso, Rosângela Aparecida Augusto, Fernanda Cobayashi (Department of Nutrition, University of São Paulo, São Paulo, Brazil); Maria Claret C. M. Hadler, Maria do Rosário G. Peixoto (School of Nutrition, Federal

University of Goiás, Goiânia, Brazil), Pedro Israel C. Lira, Leopoldina Augusta S. Sequeira (Department of Nutrition, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil), Pascoal Torres Muniz, Cristiéli Sérgio de Menezes Oliveira (Department of Health Sciences, Federal University of Acre, Rio Branco, Brazil), Márcia Regina Vitolo, Daniela Cardoso Tietzmann (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil), Márcia Maria Tavares Machado (Department of Preventive Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil) Patrícia Constante Jaime, Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Gisele Ane Bortolini, Sara Araújo da Silva (Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Ministry of Health, Brasília, Brazil).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MAC GAB MCCH MRGP PTM MRV PICL PCJ. Performed the experiments: CSMO DCT LASS MCCH. Analyzed the data: RAA MAC. Contributed reagents/materials/analysis tools: MAC. Wrote the paper: MAC RAA GAB CSMO DCT LASS MCCH MRGP PTM MRV PICL PCJ.

References

1. World Health Organization. Center for Disease Control and Prevention. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005*. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO, 2008.
2. World Health Organization. *Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age*. Geneva: WHO, 2011.
3. World Health Organization. *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. Geneva: WHO, 2001.
4. Jordão RE, Bernardi JLD, Barros Filho A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática (Prevalence of iron-deficiency anemia in Brazil: a systematic review). *Rev Paul Pediatr* 2009; 27:90–8. Portuguese.
5. Vieira RCS, Ferreira HS. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos (Prevalence of anemia in Brazilian children indifferent epidemiological scenarios). *Rev Nutr* 2010; 23:433–44. Portuguese.
6. Villalpando S, Pérez-Expósito AB, Shamah-Levy T, Rivera JA. Distribution of anemia associated with micronutrient deficiencies other than iron in a probabilistic sample of Mexican children. *Ann Nutr Metab* 2006; 50:506–11. PMID: [17191024](#)
7. Cardoso MA, Scopel KKG, Muniz PT, Villamor E, Ferreira MU. Underlying factors associated with anemia in Amazonian children: a population-based, cross-sectional study. *PLoS One* (serial online) 2012; 7:e36341. Available: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036341>. Accessed 6 May 2015).
8. Ministério da Saúde (Brasil). *Estratégia Nacional de Promoção da Alimentação Complementar Saudável*. Brasília, DF: MS; 2010. Available: <http://www.saude.gov.br/alimentacao>. Portuguese. Accessed 15 July 2011.
9. Bell KN, Oakley GP Jr. Update on prevention of folic acid-preventable spina bífida and anencephaly. *Birth Defects. Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:102–7. doi: [10.1002/bdra.20504](#) PMID: [19067404](#)
10. Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Effect of iron fortification of flour on anemia in preschool children in Pelotas, Brazil. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:1–9.
11. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986–95. PMID: [10607817](#)
12. Fishman SM, Christian P, West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anemia. *Public Health Nutr* 2000; 3:1225–50.
13. Allen LH, Peerson JM, Olney DK. Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr* 2009; 139:1022–30. doi: [10.3945/jn.107.086199](#) PMID: [19321586](#)
14. Dewey KG, Yang Z, Boy E. Systematic review and meta-analysis of home fortification of complementary foods. *Matern Child Nutr* 2009; 5:283–321.
15. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Walleser S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane*

- Database of Systematic Reviews 2011; 9:CD008959. doi: [10.1002/14651858.CD008959.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008959.pub2) PMID: [21901727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901727/)
16. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Primeiros resultados do Censo 2010 / População por domicílio. [cited 2011 July]. Available: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_pernambuco.pdf.
 17. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
 18. Loechl CU, Menon P, Arimond M, Ruel MT, Pelto G, Habicht J-P, et al. Using programme theory to assess the feasibility of delivering micronutrient Sprinkles through a food-assisted maternal and child health and nutrition programme in rural Haiti. *Matern Child Nutr* 2009; 5:33–48. doi: [10.1111/j.1740-8709.2008.00154.x](https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2008.00154.x) PMID: [19161543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19161543/)
 19. World Health Organization. Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1995.
 20. World Health Organization. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr* 2006; 450:S76–85.
 21. Burger SE, Pierre-Louis JN. A procedure to estimate accuracy and reliability of HemoCue measurements of survey workers. Washington: ILSI, 2003.
 22. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McGabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:546–55. doi: [10.3945/ajcn.2010.29284](https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29284) PMID: [20610634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610634/)
 23. World Health Organization. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B-12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29(Suppl 2):S238–44.
 24. Gomes LF, Alves AF, Sevanian A, Peres Cde A, Cendoroglo MS, de Mello-Almada C, et al. Role of β_2 -glycoprotein I, LDL-, and antioxidant levels in hypercholesterolemic elderly subjects. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6:237–44. PMID: [15025925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15025925/)
 25. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO Global database on vitamin A deficiency. Geneva: WHO, 2009.
 26. Jack SJ, Ou K, Chea M, Chhin L, Devenish R, Dunbar M, et al. Effect of micronutrient sprinkles on reducing anemia: a cluster-randomized effectiveness trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:842–50. doi: [10.1001/archpediatrics.2012.1003](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.1003) PMID: [22801933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801933/)
 27. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, Akhund T, Khan J, Ahmed I, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *The Lancet* 2013; 382:29–40.
 28. Sampaio DLB, Mattos APD, Ribeiro TCM, Leite MEDQ, Cole CR, Costa-Ribeiro H Jr. Zinc and other micronutrients supplementation through the use of sprinkles: impact on the occurrence of diarrhea and respiratory infections in institutionalized children. *J Pediatr* 2013; 89:286–93.
 29. Zlotkin S, Newton S, Aimone AM, Azindow I, Amenga-Etego S, Tchum K, Mahama E, Thorpe KE, Owusu-Agyei S. Effect of iron fortification on malaria incidence in infants and young children in Ghana. A randomized trial. *JAMA* 2013; 310:938–47. doi: [10.1001/jama.2013.277129](https://doi.org/10.1001/jama.2013.277129) PMID: [24002280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002280/)
 30. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 1142–51. PMID: [12433763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433763/)
 31. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA, Knowles J. The use of adjustment factors to address the impact of inflammation on vitamin A and iron status in humans. *J Nutr* 2015; 145:1137S–43S. doi: [10.3945/jn.114.194712](https://doi.org/10.3945/jn.114.194712) PMID: [25833890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833890/)
 32. Smutis CM, Dhansay MA, Faber M, van Stuijvenberg ME, Swanevelder S, Gross R et al. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, and growth in South African infants. *J Nutr* 2005; 135: 653S–659S. PMID: [15735110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735110/)
 33. Serdula MK, Lundeen E, Nichols EK, Imanalleva C, Minbaev M, Mamyrbayeva T, et al. Effects of a large-scale micronutrient powder and young child feeding education program on the micronutrient status of children 6–24 months of age in the Kyrgyz Republic. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:703–7. doi: [10.1038/ejcn.2013.67](https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.67) PMID: [23531779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531779/)

ANEXO 3**Parecer de aprovação do protocolo de pesquisa nº 2291 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo**

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/053/13

24 de junho de 2013.

Prezada pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em sua 4.^a/13 Sessão Ordinária, realizada em 21/06/2013, analisou de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º 2291, intitulado "EFETIVIDADE DA FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS NA PREVENÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA EM CRIANÇAS MENORES DE UM ANO: ESTUDO MULTICÊNTRICO EM CIDADES BRASILEIRAS", do grupo III, sob responsabilidade da pesquisadora **Marly Augusto Cardoso**, considerando-o **APROVADO**. Salienta-se, ainda, que a documentação, referente às manifestações da ANVISA, deverá ser apresentada ao COEP sempre que houver alguma nova comunicação oficial em relação ao projeto.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê por ocasião do encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Claudio Leone

Decano do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.ª Sr.ª
Prof.ª Assoc. **Marly Augusto Cardoso**
Departamento de Nutrição
Faculdade de Saúde Pública da USP

Av. Dr. Arnaldo, 715 - Cerqueira César - CEP 01246-904 - São Paulo - SP
Contato: (55 11) 3061 7779 | coep@fsp.usp.br | www.fsp.usp.br

ANEXO 4**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**



FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de dois anos: estudo multicêntrico em cidades brasileiras.

Pesquisador Responsável: Profª. Dra. Marly Augusto Cardoso, Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Telefone: (11) 3061-7863, email marlyac@usp.br

Este projeto tem o objetivo de avaliar o efeito do uso de vitaminas e minerais em pó na alimentação infantil para prevenção de anemia e deficiência de ferro em crianças de 6 a 23 meses de idade.

A metodologia da pesquisa inclui entrevistas e grupo focal sobre história individual e familiar, hábitos e práticas alimentares, medidas de peso e altura de sua criança. Coleta de sangue da criança será realizada entre os 12 e 14 meses de idade para avaliação de presença de anemia, deficiência de ferro e/ou de vitaminas A, D, E, B12 e ácido fólico. Você deverá trazer sua criança pela manhã em jejum de pelo menos 3 horas, ou seja, antes de mamar ou comer ao acordar, na data a ser agendada conforme sua preferência.

As crianças que ingressarem na pesquisa com idade entre 6 e 8 meses receberão 60 pequenos envelopes (sachês) com vitaminas e minerais, que deverá ser acrescentado na comida ou papinhas de frutas ou verduras após estar pronta e no momento de oferecer à criança. Deverá ser acrescentado apenas um sachê por dia durante dois a três meses.

Durante a execução do projeto o desconforto esperado refere-se à coleta de sangue que utilizará profissionais treinados e material descartável. Por isso, os riscos são mínimos e comparáveis a qualquer outra coleta de sangue em laboratórios de análises clínicas. A coleta de sangue será feita na Unidade de Saúde ou no laboratório, conforme sua preferência. Caso prefira ir ao laboratório, você receberá dois passes de ônibus após a coleta do sangue. Caso sua criança esteja doente ou com febre no dia do exame de sangue, será marcado um novo dia para coleta do sangue.

Custos: Todos os exames de sangue serão gratuitos, ou seja, você não terá nenhum gasto.

Benefícios: Os resultados serão enviados para seu domicílio ou entregues pela equipe de pesquisadores em parceria com agentes de saúde. Os casos de crianças anêmicas e/ou com deficiências de ferro ou vitaminas receberão tratamento completo conforme orientação médica da equipe de pesquisa em parceria com profissionais de saúde da Unidade Básica de Saúde. Ao receber os resultados dos exames você receberá orientações para prevenção da anemia e/ou deficiência de ferro e de vitaminas com a alimentação.

Voluntariedade na participação: A participação na pesquisa é livre e não envolve nenhum custo, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento sem nenhum prejuízo a você ou a sua criança. O presente estudo não fornecerá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela participação.

Todas as informações obtidas e os resultados das análises bioquímicas serão mantidos em sigilo.

Você poderá tirar todas as suas dúvidas sobre o estudo neste momento ou posteriormente com o entrevistador.

Eu (pesquisadora),, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante e/ou responsável.

Assinatura: Data: / /

Telefone (Departamento de Ciências da Saúde e do Desporto/UFAC): 3901 2585

Prof. Pascoal Muniz/ Profª Cristieli Menezes Oliveira (email: crisacre@usp.br)

✂*****

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA

Nº DA CRIANÇA:

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa e ter meus direitos de:

1. receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no telefone 11 3061-7779 ou Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César, São Paulo - SP, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.

Declaro estar ciente do exposto e desejar queparticipe da pesquisa.

Rio Branco/AC, de /

Nome do responsável pela criança:.....

Assinatura:.....

ANEXO 5**Questionário de Triagem**

BRASIL FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS		unicef	CNPq
QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM			
Identificação da criança:			
Data da entrevista		VI	VI
1. Entrevistador			
2. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre			
3. Nome da UBS:			
4. UBS Tipo: (1) Saúde da Família (2) Tradicional			
5. Nome da criança:			
6. Sexo: (0) Masculino (1) Feminino			
7. Data de nascimento da criança:		VI	VI
8. Idade (meses):			
9. Quem irá responder o questionário: (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) tia (6) cuidador/babá (7) outros			
10. Nome da mãe/responsável:			
11 e 12. Telefones Residenciais :		13 a 16. Celulares:	
<i>Informações sobre o endereço</i>			
17. CEP: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ 18 e 19. Tipo logradouro (Rua, Avenida, etc):			
20. Nome do logradouro:		21. Numero:	22. Compl.
23. Bairro:		24. Cidade:	25. Estado :
26. A criança fez o teste do pezinho? (0) Não (1) Sim (99) NS (se "não", pular p/ Q.29 e preencher Q.27 e Q.28 c/ 88)			
27. Se sim, deu alguma alteração? (0) Não (1) Sim (88) NA (99) NS (se "não", pular p/ Q.29 e preencher Q.28 c/ 88)			
28. Se, sim, qual alteração? (1) fenilcetonúria, (2) hipotireoidismo congênito, (3) anemia falciforme (4) fibrose cística (88) NA (99) NS			
29. A criança apresenta alguma doença (crônica ou congênita)? (0) Não (1) Sim (99) NS (se não, pular para Q.32 e preencher Q30 e Q31 com 88)			
30. Se sim, qual? (1) malária (2) portadora de HIV (3) tuberculose (4) anemia (5) outra (88) NA (99) NS (Se "outra" preencher Q31, se diferente de "outra" pular para Q32 e preencher Q31 com 88)			
31. Se, outra qual?			
32. Nasceu de parto gemelar, tem irmão gêmeo? (0) Não (1) Sim (99) NS			
33. Idade gestacional (semanas) da mãe quando a criança nasceu (consultar cartão)? (1) <37 semanas (premature) (2) >=37 semanas (99) NS			
34. A criança está fazendo algum tratamento? (0) Não (1) Sim (99) NS (Se "não", pular para Q36 e preencher Q35 com 88)			
35. Se sim, qual? _____ (88) NA (99) NS			
36. Elegível? (1) Sim, para controle (2) Sim, para intervenção (3) Não elegível			

ANEXO 6**Questionário Único do Grupo Controle**

BRASIL FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS		unicef	CNPq
QUESTIONÁRIO ÚNICO DO GRUPO CONTROLE (12 a 14 meses)			
Identificação da criança:			
Data da entrevista (dd/mm/aa):		/	/
Nome do Entrevistador:			
BLOCO 1- Dados do Centro de Pesquisa e Unidade de Saúde			
1. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre			
2. Nome da UBS:			
3. UBS Tipo: (1) Saúde da Família (2) Tradicional			
BLOCO 2- Identificação da criança (solicitar a certidão de nascimento)			
1. Nome da criança (sem abreviações):			
2. Sexo: (0) masculino (1) feminino			
3. Data de nascimento (conferir na certidão de nascimento ou cartão da criança):		/	/
4. Quem irá responder ao questionário? (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) vizinha (6) cuidador/babá (7) outros			
5. Nome da mãe			
6. Nome do entrevistado (preencher caso não for a mãe):			
7. RG da mãe/entrev.: _____	8.UF:	9.CPF:	
10. A criança mora com a mãe biológica? (0) Não (1) Sim			
11 e 12. Tel. Residenciais:	13 e 16. tel Celulares:		
Informações sobre o endereço			
17. CEP:	18 e 19. Tipo logradouro (Rua, Avenida, etc):		
20. Nome do logradouro:	21. Numero:	22. Compl.	
23. Bairro:	24. Cidade:	25. Estado:	
BLOCO 3- Dados Maternos			
1. Os dados a seguir se referem a: (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) responsável			
2. Especificar nome do responsável legal (caso não seja a mãe ou o informante da Q6 Bloco2):			
3. Cidade de nascimento da mãe/resp. legal:			
4. Estado de nascimento da mãe/resp. legal:			
5. Quanto tempo a mãe/resp. mora no local (anos)? (anotar "0" se menos de 1 ano)			
6. Qual a idade da mãe/resp. (anos)? ____ anos (99) NS			
7. Cor/raça da mãe (só para biológica): (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) amarela (6) outra (99) NS			
8. Estado civil da mãe/resp? (1) Casada/mora junto (2) Viúva (3) Solteira (4) separada (99) NS			
9. Quantidade de filhos vivos da mãe biológica: ____ (99) NS			
10 e 11. Até que série a mãe/resp. completou na escola: 10. _____ série 11. _____ grau (00) analfabeta (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
12. Ocupação da mãe: (1) Dona de casa (2) Trabalha fora (3) Trabalho remunerado em casa (99) NS			

BLOCO 4- Dados Socioeconômicos			
1. Quantas pessoas moram na casa? _____ (99) NS			
2. Quantos são menores de 5 anos? _____ (99) NS (incluir a criança pesquisada)			
3 e 4. Até que série o pai completou na escola: 3. _____ série 4. _____ grau (00) analfabeto (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
5. Ocupação do pai. (1) remunerada formal (2) remunerada Informal (3) Não trabalha/Desempregado (4) Aposentado (99) NS			
6. Cor/raça do pai biológico: (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) amarela (6) outra (99) NS			
7. Quem é o chefe da família? (1) pai (2) mãe (3) avós (4) outro (se pai ou mãe pular para Q8)			
8 e 9. Até que série o chefe da família completou na escola? 8. _____ série 9. _____ grau (00) analfabeto (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
10. Ocupação do chefe de família. (1) remunerada formal (2) remunerada Informal (3) Não trabalha/Desempregado (4) Aposentado (99) NS			
11. Qual a renda total da família no último mês (sem casa decimal)?			
12. Recebe Bolsa Família? (0) não (1) sim (99) NS			
13. Se sim, quanto (valor inteiro, não usar casa decimal)? R\$ _____			
14. Recebe outros benefícios financeiros? (0) Não (1) Sim (99) NS			
15. Se sim, quanto (valor inteiro, não usar casa decimal)? R\$ _____			
16. Na casa tem luz elétrica? (0) não (1) sim, (99) NS			
17. Possui TV ? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
18. Possui aparelho de som/rádio? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
19. Possui banheiro com vaso sanitário? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
20. Possui carro próprio? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
21. Possui moto própria? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
22. Possui bicicleta? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
23. Possui celulares em uso? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
24. Possui Computador/Note funcionando? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
25. Possui máquina de lavar roupa? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
26. Possui geladeira? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
27. Possui freezer? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
28. Possui fogão? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
29. Possui microondas? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
30. Possui Vídeo cassete/ DVD? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
31. Possui linha de telefone fixo? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
32. Possui TV a cabo? (0) não (1) sim (99) NS			
33. Tem acesso a internet banda larga? (0) não (1) sim (99) NS			
34. Qual o tipo de esgotamento sanitário? (1) Rede pública (2) Fossa rudimentar (3) Fossa séptica (4) Vala/Céu aberto (99) NS			
35. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Cisterna/água da chuva (3) Poço/Cacimba (4) Rio/igarapé (5) Outro (99) NS			
36. Qual o tratamento da água de beber? (0) não tratada (1) filtrada (2) clorada (3) fervida (4) mineral (5) outro (99) NS			

BLOCO 5- Dados da Criança		
1. A mãe (biológica) realizou pré-natal?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
2. Quantas consultas pré-natal a mãe fez na gravidez desta criança? ____ ____	(99) NS	
3. Peso ao nascer: ____ ____ ____ gramas	(9999) NS (Se não sabe preencher Q4 com 88)	
4. Peso ao nascer obtido de:	(1) Cartão da criança (2) referido pela mãe/resp (88) NA	
5. Comprimento ao nascer: ____ ____ ____ cm	(9999) NS (Se não sabe, preencher Q6 com 88)	
6. Comprimento ao nascer obtido de:	(1) Cartão da criança (2) referido pela mãe/resp (88) NA	
7. Idade gestacional: ____ ____ semanas	(99) NS	
8. Tipo de parto:	(1) Cesárea (2) Normal (3) Normal com fórceps (99) NS	
9. A criança frequenta creche?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
10. Nome da creche:		
11. Se sim, qual turno?	(1) turno integral (2) meio turno (99) NS (88) NA	
12. Idade em que entrou na creche: ____ ____ mês		
BLOCO 6- Condições de Saúde da Criança		
1. A criança foi internada alguma vez desde que nasceu?	(0) Não (1) Sim (99) NS (Se "não", preencher Q2 a Q6 com 88)	
Se sim, responder as questões abaixo		
2. Diarreia	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
3. Pneumonia	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
4. Bronquite	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
5. Outro motivo?	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
6. Se outro, qual?		
7. A criança teve episódios de diarreia nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
8. Se teve diarreia, qual a duração: ____ ____ dias	(88) NA (99) NS	
9. A criança apresentou febre nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
10. A criança apresentou tosse nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
11. Teve chiado no peito ou dificuldade de respirar ou cansaço?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
12. Teve algum outro problema de saúde nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
13. Se sim, qual?		
14. A criança já teve diagnóstico de anemia?	(0) Não (1) Sim (99) NS	

BLOCO 7. Uso de suplementos					
Nome do suplemento:	Utiliza ou utilizou?	Dose:	Frequencia:	Idade no início do uso:	Tempo de uso:
NFERRO	FERRO	DFERRO	FQFERRO	IDFERRO	TPFERRO
Ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NVITAD	VITAD	DVITAD	FQVITAD	IDVITAD	TPVITAD
Vit.A+D:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NPVFER	PVFER	DPVFER	FQPVFER	IDPVFER	TPPVFER
Poliv. c/ ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NPVSEM	PVSEM	DPVSEM	FQPVSEM	IDPVSEM	TPPVSEM
Poliv. s/ ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NOUTRO	OUTR	DOUTR	FQOUTR	IDOUTR	TPOUTR
outro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)

BLOCO 8 - Alimentação da Criança						
1. A criança mamou no peito na primeira hora ao nascer?	(0) Não (1) Sim (99) NS					
2. A criança ainda MAMA no peito?	(0) Não (1) Sim (99) NS					
3. Se a criança mamou ou mama no peito, até que idade recebeu somente leite materno, sem outro alimento, nem água ou chás (preencher em dias)?	_____ dia(s) _____ mês(es) (888) ainda recebe só LM (sem água nem chá) (999) NS					
4. Se a criança mamou no peito, mas não mama mais, até que idade MAMOU (preencher em dias)?	_____ dia(s) _____ mês(es) (0) nunca mamou (888) ainda mama (999) NS					
Com que idade começou a receber: nas questões abaixo utilizar 888 para "não recebe" e 999 para "não sabe"						
5. Água (preencher a idade em dias no campo cinza)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
6. Chá (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
7. Fruta/suco de frutas (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
8. Formula Infantil (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
9. Leite de vaca ou de outro animal (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
10. Hortaliças (verduras, legumes) (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
11. Carnes (frango, carne ou peixe) (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)					
12. Feijões (feijão, lentilha, ervilha) (em dias):	_____ mês(es) _____ dia(s)					
13. Cereais (farinhas, mingau, macarão, biscoitos) (em dias):	_____ mês(es) _____ dia(s)					
BLOCO 9- Antropometria						
1. Peso mãe-bebê1 (Kg):						
2. Peso mãe-bebê2 (Kg):						
3. Peso mãe1 (Kg):						
4. Peso mãe2 (Kg):						
5. Comprimento do bebê1 (cm):						
6. Comprimento do bebê2 (cm):						

AGRADECER A COLABORAÇÃO E SE DESPEDIR DA MÃE

ANEXO 7

Questionário Inicial do Grupo Intervenção

QUESTIONÁRIO INICIAL DO GRUPO INTERVENÇÃO (6 a 8 meses)	
Identificação da criança	
Data da entrevista (dd/mm/aa):	
Nome do Entrevistador:	
BLOCO 1- Dados do Centro de Pesquisa e Unidade de Saúde	
1. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre	
2. Nome da UBS:	
3. UBS Tipo: (1) Saúde da Família (2) Tradicional	
BLOCO 2- Identificação da criança (solicitar a certidão de nascimento)	
1. Nome da criança (sem abreviações):	
2. Sexo: (0) masculino (1) feminino	
3. Data de nascimento (conferir na certidão de nascimento ou cartão da criança):	
4. Quem irá responder ao questionário? (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) tia (6) cuidador/babá (7) outros	
5. Nome da mãe	
6. Nome do entrevistado (preencher caso o informante não for a mãe):	
7. RG da mãe/entrev.: 8.UF: 9.CPF:	
10. A criança mora com a mãe biológica? (0) Não (1) Sim	
11 e 12. Tel. Residenciais:	13 a 16. tel Celulares:
Informações sobre o endereço	
17. CEP: 18 e 19. Tipo logradouro (Rua, Avenida, etc):	
20. Nome do logradouro:	21. Numero: 22. Compl.
23. Bairro:	24. Cidade: 25. Estado:
BLOCO 3- Dados Maternos	
1. Os dados a seguir se referem a: (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) responsável legal	
2. Especificar o nome do responsável legal (preencher caso não seja a mãe ou o informante da Q6 Bloco2):	
3. Cidade de nascimento da mãe/resp legal :	
4. Estado de nascimento da mãe/resp. legal:	
5. Quanto tempo a mãe/resp. mora no local (anos)? (0) menos de 1 ano	
6. Qual a idade da mãe/resp. (anos)? ____ ____ anos (99) NS	
7. Cor/raça da mãe (só para mãe biológica) (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) amarela (6) outra (99) NS	
8. Estado civil da mãe/resp.? (1) Casada/mora junto (2) Viúva (3) Solteira (4) separada (99) NS	
9. Quantidade de filhos vivos da mãe biológica: ____ ____ (99) NS	
10 e 11. Até que série a mãe/resp. completou na escola: 10. _____ série 11. _____ grau (00) analfabeta (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS	
12. Ocupação da mãe/resp.: (1) Dona de casa (2) Trabalha fora (3) Trabalho remunerado em casa (99) NS	

BLOCO 4- Dados Socioeconômicos			
1. Quantas pessoas moram na casa? _____ (99) NS			
2. Quantos são menores de 5 anos? _____ (99) NS (incluir a criança pesquisada)			
3 e 4. Até que série o pai completou na escola: 3. _____ série 4. _____ grau (00) analfabeto (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
5. Ocupação do pai. (1) remunerada formal (2) remunerada Informal (3) Não trabalha/Desempregado (4) Aposentado (99) NS			
6. Cor/raça do pai biológico: (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) amarela (6) outra (99) NS			
7. Quem é o chefe da família? (1) pai (2) mãe (3) avós (4) outro (se pai ou mãe pular para Q8)			
8 e 9. Até que série o chefe da família completou na escola? 8. _____ série 9. _____ grau (00) analfabeto (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
10. Ocupação do chefe de família. (1) remunerada formal (2) remunerada Informal (3) Não trabalha/Desempregado (4) Aposentado (99) NS			
11. Qual a renda total da família no último mês (sem casa decimal)?			
12. Recebe Bolsa Família? (0) não (1) sim (99) NS			
13. Se sim, quanto (valor inteiro, não usar casa decimal)? R\$ _____			
14. Recebe outros benefícios financeiros? (0) Não (1) Sim (99) NS			
15. Se sim, quanto (valor inteiro, não usar casa decimal)? R\$ _____			
16. Na casa tem luz elétrica? (0) não (1) sim, (99) NS			
17. Possui TV ? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
18. Possui aparelho de som/rádio? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
19. Possui banheiro com vaso sanitário? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
20. Possui carro próprio? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
21. Possui moto própria? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
22. Possui bicicleta? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
23. Possui celulares em uso? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
24. Possui Computador/Note funcionando? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
25. Possui máquina de lavar roupa? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
26. Possui geladeira? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
27. Possui freezer? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
28. Possui fogão? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
29. Possui microondas? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
30. Possui Vídeo cassete/ DVD? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
31. Possui linha de telefone fixo? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
32. Possui TV a cabo? (0) não (1) sim (99) NS			
33. Tem acesso a internet banda larga? (0) não (1) sim (99) NS			
34. Qual o tipo de esgotamento sanitário? (1) Rede pública (2) Fossa rudimentar (3) Fossa séptica (4) Vala/Céu aberto (99) NS			
35. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Sistema/água da chuva (3) Poço/Cacimba (4) Rio/Igarapé (5) Outro (99) NS			
36. Qual o tratamento da água de beber? (0) não tratada (1) filtrada (2) clorada (3) fervida (4) mineral (5) outro (99) NS			

BLOCO 5- Dados da Criança		
1. A mãe (biológica) realizou pré-natal?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
2. Quantas consultas pré-natal a mãe fez na gravidez desta criança? ____ ____	(99) NS	
3. Peso ao nascer: ____ ____ ____ gramas	(9999) NS (Se não sabe preencher Q4 com 88)	
4. Peso ao nascer obtido de:	(1) Cartão da criança (2) referido pela mãe/resp (88) NA	
5. Comprimento ao nascer: ____ ____ ____ cm	(9999) NS (Se não sabe, preencher Q6 com 88)	
6. Comprimento ao nascer obtido de:	(1) Cartão da criança (2) referido pela mãe/resp (88) NA	
7. Idade gestacional: ____ ____ semanas	(99) NS	
8. Tipo de parto:	(1) Cesárea (2) Normal (3) Normal com fórceps (99) NS	
9. A criança frequenta creche?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
10. Nome da creche:		
11. Se sim, qual turno?	(1) turno integral (2) meio turno (99) NS (88) NA	
12. Idade em que entrou na creche: ____ ____ mês		
BLOCO 6- Condições de Saúde da Criança		
1. A criança foi internada alguma vez desde que nasceu?	(0) Não (1) Sim (99) NS (Se "não", preencher Q2 a Q6 com 88)	
Se sim, responder as questões abaixo		
2. Diarreia	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
3. Pneumonia	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
4. Bronquite	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
5. Outro motivo?	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
6. Se outro, qual?		
7. A criança teve episódios de diarreia nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
8. Se teve diarreia, qual a duração: ____ ____ dias	(88) NA (99) NS	
9. A criança apresentou febre nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
10. A criança apresentou tosse nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
11. Teve chiado no peito ou dificuldade de respirar ou cansaço?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
12. Teve algum outro problema de saúde nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
13. Se sim, qual?		
14. A criança já teve diagnóstico de anemia?	(0) Não (1) Sim (99) NS	

BLOCO 7. Uso de suplementos					
Nome do suplemento:	Utiliza ou utilizou?	Dose:	Frequencia:	Idade no início do uso:	Tempo de uso:
NFERRO	FERRO	DFERRO	FQFERRO	IDFERRO	TPFERRO
Ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NVITAD	VITAD	DVITAD	FQVITAD	IDVITAD	TPVITAD
Vit.A+D:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NPVFER	PVFER	DPVFER	FQPVFER	IDPVFER	TPPVFER
Poliv. c/ ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NPVSEM	PVSEM	DPVSEM	FQPVSEM	IDPVSEM	TPPVSEM
Poliv. s/ ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NOUTRO	OUTR	DOUTR	FQOUTR	IDOUTR	TPOUTR
outro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	__ gotas (99) NS (88) NA	__ X/dia __ X/sem __ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	__ meses (99) NS (88) NA	__ dias __ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)

Deixar agendado a próxima entrevista: ____ / ____ / ____ Horário: ____ h ____

AGRADECER A COLABORAÇÃO E SE DESPEDIR DA MÃE

ANEXO 8**Questionário do Seguimento de Três Meses**

BRASIL FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS		unicef	CNPq
QUESTIONÁRIO DO SEGUIMENTO DE 3 MESES			
Identificação da criança:			
Data da entrevista (dd/mm/aa):		/	/
Nome do Entrevistador:			
Cidade:	(1) Rio Branco	(2) Goiânia	(3) Olinda (4) Porto Alegre
BLOCO 2- Identificação da criança (solicitar a certidão de nascimento)			
1. Nome da criança (chechar com base nos dados já obtidos):			
2. Sexo: (0) masculino (1) feminino			
3. Data de nascimento (chechar com base nos dados já obtidos):			
4. Quem irá responder ao questionário? (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) tia (6) cuidador/babá (7) outros			
5. Nome da mãe:			
6. Nome do responsável pela criança (preencher caso não seja a mãe):			
7. Telefones para contato (conferir se ocorreu alteração):			
8. Endereço completo (conferir se ocorreu alteração) :			
BLOCO 3 - Uso do Sachê do Estudo			
1. A criança consumiu os sachês do estudo? (0) Não consumiu (1) Sim, parcialmente (2) Sim, todos (99) NS			
2. Quando a criança consumiu o sachê pela última vez? (99) NS (88) NA			
3. Se não consumiu ou usou parcialmente, quantos saches sobraram? (0) não sobrou			
4. Com que frequência o sachê foi oferecido à criança do estudo? (0) diariamente (1) 4 vezes/semana (2) 2-3 vezes/semana (3) 1x/semana (4) 2-3 vezes/mês (5) não ofereceu (99) NS (88) NA			
5. Se sobrou sachê, qual o motivo para não ter usado todos? (Aguardar resposta) (2) A criança rejeitou (1) Achou que não precisava (3) Esqueceu de dar (5) Indicação médica (4) A criança teve efeitos colaterais (6) Outros (88) NA			
6. Se outro motivo, qual?			
7. A Sra observou algum problema na criança relacionado ao uso do sachê? (0) Não (1) Sim (99) NS			
8. Se sim, qual?			
9. Algum dia a criança consumiu mais de um sachê por dia? (0) Não (1) Sim (99) NS			
10. Em que preparação o sache foi oferecido?			
11. papa salgada/comida (0) Não (1) Sim (99) NS			
12. papa de fruta (0) Não (1) Sim (99) NS			
13. mingau (0) Não (1) Sim (99) NS			
14. suco (0) Não (1) Sim (99) NS			
15. água (0) Não (1) Sim (99) NS			
16. o sachê foi utilizado com COM MAIOR FREQUÊNCIA em que tipo de preparação? (1) papa salgada/comida (2) suco (3) mingau (5) papa de fruta (6) água (7) Outro (99) NS (88) NA			
17. Se outro tipo de preparação, qual?			
18. Como foi a aceitação do sache pela criança? (1) Ótima (2) Boa (3) Regular (4) Ruim (99) NS (88) NA			
19. Alguma outra pessoa consumiu algum sache? (0) Não (1) Sim (99) NS			
20. Se outra pessoa consumiu, quem? (0) irmãos (1) outras crianças (2) pais (3) outras pessoas			

ANEXO 9**Questionário do Seguimento de Seis Meses (avaliação final)**

BRASIL FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS		unicef	CNPq
QUESTIONÁRIO DO SEGUIMENTO DE 6 MESES			
Identificação da criança:			
Data da entrevista (dd/mm/aa):		/	/
Nome do Entrevistador:			
Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre			
BLOCO 2- Identificação da criança (solicitar a certidão de nascimento)			
1. Nome da criança (checar com base na triagem):			
2. Sexo: (0) masculino (1) feminino			
3. Data de nascimento (checar com base no coleta feita na triagem):			
4. Quem irá responder ao questionário? (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) tia (6) cuidador/babá (7) outros			
5. Nome da mãe:			
6. Nome do responsável pela criança (preencher caso não seja a mãe):			
7. Telefones para contato (conferir se ocorreu alteração):			
8. Endereço completo (conferir se ocorreu alteração) :			
BLOCO 3- Dados da Criança			
1. Seu filho vai à creche? (0) Não (1) Sim (99) NS			
2. Nome da creche:			
3. Se frequenta creche, qual turno? (1) turno integral (2) meio turno (99) NS (88) NA			
4. Idade em que entrou na creche: _____ mês (99) NS (88) NA			
BLOCO 4- Condições de Saúde da Criança			
1. A criança foi internada alguma vez desde que nasceu? (0) Não (1) Sim (99) NS (Se "não", preencher Q2 a Q6 com 88)			
Se sim, responder as questões abaixo			
2. Diarreia (0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS			
3. Pneumonia (0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS			
4. Bronquite (0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS			
5. Outro motivo? (0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS			
6. Outro, qual?			
7. A criança teve episódios de diarreia nos últimos 15 dias? (0) Não (1) Sim (99) NS			
8. Se teve diarreia, qual a duração: _____ dias (88) NA (99) NS			
9. A criança apresentou febre nos últimos 15 dias? (0) Não (1) Sim (99) NS			
10. A criança apresentou tosse nos últimos 15 dias? (0) Não (1) Sim (99) NS			
11. Teve chiado no peito ou dificuldade de respirar ou cansaço? (0) Não (1) Sim (99) NS			
12. Teve algum outro problema de saúde nos últimos 15 dias? (0) Não (1) Sim (99) NS			
13. Se sim, qual?			
14. A criança teve diagnóstico de anemia nos últimos 6 meses? (0) Não (1) Sim (99) NS			

BLOCO 5 - Uso do Sachê do Estudo			
1. A criança consumiu os sachês do estudo?	(0) Não consumiu (2) Sim, todos	(1) Sim, parcialmente (99) NS	
2. Quando a criança consumiu o sachê pela última vez?	(99) NS (88) NA		
3. Se não consumiu ou usou parcialmente, quantos saches sobraram? (anotar "0" para não sobrou)			
4. Com que frequência o sachê foi oferecido à criança do estudo?	(0) diariamente (3) 1x/semana	(1) 4 vezes/semana (4) 2-3 vezes/mês	(2) 2-3 vezes/semana (5) não ofereceu (99) NS (88) NA
5. Se sobrou sachê, qual o motivo para não ter usado todos? (Aguardar resposta)	(2) A criança rejeitou (5) Indicação médica	(1) Achou que não precisava (4) A criança teve efeitos colaterais	(3) Esqueceu de dar (6) Outros (88) NA
6. Se outro motivo, qual?			
7. A Sra observou algum problema na criança relacionado ao uso do sachê? (se "não" preencher Q8 com 88)	(0) Não	(1) Sim	(99) NS
8. Se sim, qual?			
9. Algum dia a criança consumiu mais de um sachê por dia?	(0) Não	(1) Sim	(88) NA (99) NS
10. Em que preparação o sache foi oferecido?			
11. papa salgada/comida	(0) Não	(1) Sim	(88) NA (99) NS
12. papa de fruta	(0) Não	(1) Sim	(88) NA (99) NS
13. mingau	(0) Não	(1) Sim	(88) NA (99) NS
14. suco	(0) Não	(1) Sim	(88) NA (99) NS
15. água	(0) Não	(1) Sim	(88) NA (99) NS
16. o sachê foi utilizado com <u>COM MAIOR FREQUÊNCIA</u> em que tipo de preparação?	(1) papa salgada/comida (5) papa de fruta	(2) suco (6) água	(3) mingau (7) Outro (99) NS (88) NA
17. Se outro tipo de preparação, qual?			
18. Como foi a aceitação do sache pela criança?	(1) Ótima	(2) Boa	(3) Regular (4) Ruim (99) NS (88) NA
19. Alguma outra pessoa consumiu algum sache?	(0) Não	(1) Sim	(99) NS
20. Se outra pessoa consumiu, quem?	(0) irmãos	(1) outras crianças	(2) pais (3) outras pessoas

BLOCO 6 - Alimentação da Criança				
1. A criança mamou no peito na primeira hora ao nascer?	(0) Não (1) Sim (99) NS			
2. A criança ainda MAMA no peito?	(0) Não (1) Sim (99) NS			
3. Se a criança mamou ou mama no peito, até que idade recebeu somente leite materno, sem outro alimento, nem água ou chás (preencher em dias)? _____ dia(s) _____ mês(es) (888) ainda recebe só LM (sem água nem chá) (999) NS				
4. Se a criança mamou no peito, mas não mama mais, até que idade MAMOU (preencher em dias)? _____ dia(s) _____ mês(es) (0) nunca mamou (888) ainda mama (999) NS				
Com que idade começou a receber: nas questões abaixo utilizar 888 para "não recebe" e 999 para "não sabe"				
5. Água (preencher a idade em dias no campo cinza)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
6. Chá (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
7. Fruta/suco de frutas (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
8. Formula Infantil (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
9. Leite de vaca ou de outro animal (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
10. Hortaliças (verduras, legumes) (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
11. Carnes (frango, carne ou peixe) (em dias)	_____ mês(es) _____ dia(s)			
12. Feijões (feijão, lentilha, ervilha) (em dias):	_____ mês(es) _____ dia(s)			
13. Cereais (farinhas, mingau, macarão, biscoitos) (em dias):	_____ mês(es) _____ dia(s)			
BLOCO 7- Antropometria				
1. Peso mãe-bebê1 (Kg):				
2. Peso mãe-bebê2 (Kg):				
3. Peso mãe1 (Kg):				
4. Peso mãe2 (Kg):				
5. Comprimento do bebê1 (cm):				
6. Comprimento do bebê2 (cm):				

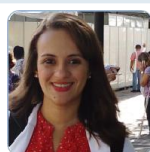
AGRADECER A COLABORAÇÃO E SE DESPEDIR DA MÃE

ANEXO 10

Questionário da Coleta de Sangue

BRASIL FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS							unicef	CNPq
QUESTIONÁRIO DE COLETA DE SANGUE								
Identificação da criança:								
Número da coleta de sangue:								
1. Nome do Entrevistador:								
2. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre								
3. Nome da criança (sem abreviações):								
4. Sexo: (0) masculino (1) feminino								
5. Data de nascimento da criança:			/		/			
6. Nome da mãe								
7. Data em que foi agendada a coleta:			/		/			
8. Coletou sangue? (0) Não (1) Sim								
9. Data da realização da coleta (dd/mm/aa):			/		/			
10. Hora da coleta: ____ horas ____ minutos								
11. Horário em que criança comeu ou bebeu algo pela última vez? ____ horas ____ minutos								
12. Hemocue: ____ . ____ g/dL								

CURRÍCULOS LATTES



Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0086252923331437>
Última atualização do currículo em 10/07/2017

Enfermeira, doutoranda em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP). cursando doutorado sanduíche como bolsista CAPES junto a Discipline of Public Health, the School of Medicine, University of Adelaide (2017). Mestre em saúde pública também pela FSP/USP (2009). Especialista em Atenção Primária pela University of Toronto em parceria com a Universidade Federal do Acre, UFAC (2013), onde atua como Professora Adjunta junto ao Centro de Ciências da Saúde e Desporto nas áreas de saúde comunitária, atenção primária e medicina social. Tem interesse nas áreas de: saúde e desenvolvimento infantil, estado nutricional de crianças, puericultura, alimentação complementar, epidemiologia da deficiência de micronutrientes e em estudos com populações tradicionais da Amazônia. E-mails: crisacre@usp.br/crisufac1@gmail.com. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira
Nome em citações bibliográficas	OLIVEIRA, C. S. M.; C. Oliveira; OLIVEIRA, CRISTIELI SM; de Oliveira CS; DE OLIVEIRA, C. S. M.; DE MENEZES OLIVEIRA, CRISTIELI; OLIVEIRA, CRISTIELI SÉRGIO DE MENEZES; OLIVEIRA, CRISTIELI S. M.; OLIVEIRA, CRISTIELI SERGIO DE MENEZES; Cristieli S. M. Oliveira; DE MENEZES OLIVEIRA, CRISTIELI SÉRGIO

Endereço

Endereço Profissional	Universidade Federal do Acre. Rodovia BR 364 - Km 04 Distrito Industrial 69915-900 - Rio Branco, AC - Brasil Telefone: (68) 39012648 Fax: (68) 39012648 URL da Homepage: http://www.ufac.br/
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2013	Doutorado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano residentes em Rio Branco - Acre, Orientador: ☺ Marly Augusto Cardoso. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
2007 - 2009	Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Anemia em crianças de 6 a 60 meses no interior da Amazônia, Jordão - Acre, Brasil, Ano de Obtenção: 2009. Orientador: ☺ Marly Augusto Cardoso. Palavras-chave: anemia; nutrição; Amazônia; criança. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Saúde Materno Infantil.
2012 - 2013	Especialização em Curso de Especialização em Atenção Primária, CEAPS. (Carga Horária: 420h). University of Toronto, UTORONTO, Canadá. Título: "ANEMIA NA GRAVIDEZ: DANO DUPLO DE UMA SÓ VEZ". Orientador: Rozilaine Redi Lago.
2006 - 2008	Especialização em Especialização em Urgência e Emergência Lato Sens. (Carga Horária: 360h). Instituto Avançado de Ensino Superior de Barreiras, IAESB, Brasil. Título: Perfil das vítimas de acidentes de trânsito pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital de Urgência e Emergência (HUERB) de Rio Branco - Acre. Orientador: Isabela Nogueira Pessoa.



Marly Augusto Cardoso

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1C

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1830703022731463>
Última atualização do currículo em 30/05/2017

Marly A. Cardoso graduou-se em Nutrição (1985) pela Universidade de São Paulo (USP). Nessa mesma universidade, obteve os títulos de mestre (1992) e doutor (1995) em Ciências dos Alimentos e Livre Docente em Nutrição em Saúde Pública (2006). É Professora Titular do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública (2016). Foi chefe do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP (2012- 2014), Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública (2006-2010) e integra equipe de pesquisadores do Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde (NUPENS) da USP. Atuou como pesquisadora visitante do Departamento de Nutrição da Harvard School of Public Health (auxílio Estágio Sênior no Exterior do CNPq) e como Lemann Research Fellow do David Rockefeller Center for Latin American Studies da Universidade de Harvard (2012), Boston, EUA. Coordenou vários projetos de pesquisa (apoio Fapesp e CNPq), de pós-doutoramento (PRODOC/CAPES e CNPq) e Escola de Altos Estudos em Epidemiologia Nutricional (USP/Harvard, apoio CAPES/Fogarty/NIH). É Editora Associada das revistas Public Health Nutrition, PLoS One, Revista de Saúde Pública e Indian Journal of Preventive Medicine, colaborando também como relatora em várias revistas nacionais e internacionais, tais como Diabetes Care, Obesity Research, PLOS ONE, British Journal of Nutrition, American Journal of Public Health, entre outros periódicos nas áreas de nutrição, epidemiologia e saúde coletiva. É membro do Comitê Científico do International Diabetes Epidemiology Group (IDEG) e membro do corpo de assessores científicos da Fapesp, CNPq e CAPES. Concluiu 5 orientações de pós-doutorado, 7 de doutorado, 12 de mestrado, mais de 30 orientações de iniciação científica e de treinamento técnico em pesquisa. Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em Epidemiologia Nutricional e Saúde Pública, atuando principalmente nos seguintes temas: avaliação do estado nutricional, consumo alimentar e distúrbios nutricionais. Foi Coordenadora do Estudo Nacional de Fortificação caseira da Alimentação Complementar (ENFAC) - ensaio pragmático multicêntrico com apoio do Ministério da Saúde do Brasil, CNPq e UNICEF (2012-2014) e atualmente Coordena o Projeto MINA - Saúde e Nutrição Materno-Infantil no Acre: coorte de nascimentos em Cruzeiro do Sul (Programa Ciência sem Fronteiras CNPq 2015-2017; Auxílio Temático Fapesp 2017-2022). (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Marly Augusto Cardoso
Nome em citações bibliográficas	CARDOSO, M. A.;Cardoso, Marly A;Cardoso, Marly Augusto;Cardoso, MA;CARDOSO, M;Cardoso, Marly A.

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. AV. DR. ARNALDO 715 CERQUEIRA CESAR 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617863 Fax: (11) 30617130
-----------------------	--

Formação acadêmica/titulação

1992 - 1995	Doutorado em Ciências dos Alimentos. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: EVOLUÇÃO DA MALÁRIA POR 'PLASMODIUM BERGHEI'EM RATOS ALIMENTADOS COM RAÇÕES COM DIFERENTES TEORES DE FERRO, Ano de obtenção: 1995. Orientador: 🧐 MARILENE DE VUONO CAMARGO PENTEADO. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Palavras-chave: ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO; METABOLISMO DE FERRO;
-------------	--