



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

THAIS CRISTINA DA COSTA ROCHA PEREIRA

FORTIFICAÇÃO COM MICRONUTRIENTES EM CRECHE REDUZ ANEMIA EM
CRIANÇAS

SOBRAL-CE
2017

THAIS CRISTINA DA COSTA ROCHA PEREIRA

FORTIFICAÇÃO COM MICRONUTRIENTES EM CRECHE REDUZ ANEMIA EM
CRIANÇAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – UFC (Campus: Sobral), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo

SOBRAL/CE

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P1f PEREIRA, THAIS CRISTINA DA COSTA ROCHA.
FORTIFICAÇÃO COM MICRONUTRIENTES EM CRECHE REDUZ ANEMIA EM
CRIANÇAS / THAIS CRISTINA DA COSTA ROCHA PEREIRA. – 2017.
54 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2017.
Orientação: Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo .

1. Anemia . 2. Deficiência de ferro. 3. Micronutrientes. 4. Alimentação infantil. I. Título.

CDD 610

THAIS CRISTINA DA COSTA ROCHA PEREIRA

FORTIFICAÇÃO COM MICRONUTRIENTES EM CRECHE REDUZ ANEMIA EM
CRIANÇAS

Dissertação apresentada ao Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____ / ____ / _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Roberto Santos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Julieta Maria Mendes Frota de Almeida
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

À Deus, que acima de todas as coisas, é minha força, sustento e esperança. Por Ele, por meio dEle e para Ele são todas as minhas vitórias.

À minha preciosa família, pelo apoio, por ser um abrigo nos momentos de dificuldades, e por sempre celebrar e participar comigo de cada vitória.

Ao meu esposo Robson, por todo amor, por me encorajar, se doar e sonhar junto comigo.

Aos amigos e irmãos que sempre intercedem por mim e me incentivam com palavras de ânimo.

À família do Sr. Marcelino que, sem me conhecer, com muito amor e cuidado me acolheram como filha nos períodos da minha estada em Sobral.

À CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Ao Prof. Dr. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo, pela orientação e conhecimentos compartilhados.

À minha tia, Prof. Dra. Clautina Ribeiro, pelos incentivos, pelo ótimo exemplo de profissional e por disponibilizar de tempo para me ajudar.

Aos professores participantes da Banca examinadora Dr. Paulo Roberto Santos e Dra. Julieta Maria Mendes Frota de Almeida pelo tempo disponibilizado para este trabalho e pelas valiosas colaborações e sugestões.

RESUMO

Introdução: A anemia ferropriva é a principal causa de anemia na infância. As consequências dessa condição clínica atingem até mesmo países desenvolvidos. A fortificação de alimentos tem-se apresentado bastante relevante, promovendo a melhor relação custo-benefício em termos de tratamento. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da fortificação de micronutrientes NutriSUS, em crianças com idade entre 12 e 36 meses, para profilaxia e tratamento de anemia ferropriva. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado em uma creche municipal, localizada no perímetro urbano do município de Sobral, Ceará, no nordeste do Brasil. Foram analisadas 130 crianças pelo período de 12 semanas. As crianças foram alocadas em dois grupos por meio de randomização de salas: fortificação de micronutrientes NutriSUS (Grupo A) e controle (Grupo B). As variáveis de desfecho primário foram alterações na concentração de hemoglobina (Hb) e na prevalência de anemia. Foram realizadas duas avaliações bioquímicas para determinar as concentrações de hemoglobina, antes e depois da intervenção. **Resultados:** Para o grupo A, a concentração de hemoglobina foi de $11,4 \pm 1,01$ g / dL, na linha de base inicial, e $11,9 \pm 0,90$ g / dL após a intervenção, $p = 0,006$; 15 dos 20 participantes que estavam anêmicos no início do estudo apresentaram níveis normais de Hb após a intervenção. Número necessário para tratar (NNT) = 2. No grupo B, a hemoglobina basal média foi de $11,9 \pm 0,89$ g / dL na linha de base inicial, e $12,2 \pm 0,92$ g / dL após a intervenção, $p = 0,58$; 4 dos 5 participantes com anemia no início do estudo permaneceram anêmicos após a intervenção. **Conclusões:** Em nosso estudo, a fortificação de micronutrientes NutriSUS proporcionou um efeito benéfico sobre os valores de Hb, reduzindo a prevalência de anemia. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia desta intervenção em populações em maior escala.

Palavras-chave: Anemia. Deficiência de ferro. Micronutrientes. Alimentação infantil.

ABSTRACT

Introduction: Iron deficiency anemia is the leading cause of childhood anemia. The consequences of this clinical condition affect even developed countries. Food fortification has been very relevant, promoting the best cost-benefit ratio in terms of treatment. **Objective:** To evaluate the efficacy of NutriSUS micronutrient fortification in children aged 12 to 36 months for prophylaxis and treatment of iron deficiency anemia. **Methods:** A randomized clinical trial was carried out in a municipal nursery, located in the urban perimeter of the municipality of Sobral, Ceará, in northeastern Brazil. A total of 130 children were studied per 12-week period. The children were allocated into two groups by means of room randomization: NutriSUS micronutrient fortification (Group A) and control (Group B). The primary outcome variables were changes in hemoglobin concentration and in the prevalence of anemia. Two biochemical evaluations were performed to determine hemoglobin concentrations before and after the intervention. **Results:** For group A, the hemoglobin concentration was 11.4 ± 1.01 g / dL at baseline and 11.9 ± 0.90 g / dL after the intervention, $p = 0.006$; 15 of the 20 participants who were anemic at the start of the study had normal Hb levels after the intervention. Number needed to treat (NNT) = 2. In group B, mean baseline hemoglobin was 11.9 ± 0.89 g / dL at the baseline baseline, and 12.2 ± 0.92 g / dL after the intervention , $P = 0.58$; 4 of the 5 participants with anemia at baseline remained anemic after the intervention. **Conclusions:** In our study, NutriSUS micronutrient fortification provided a beneficial effect on Hb values, reducing the prevalence of anemia. However, additional studies are needed to confirm the efficacy of this intervention in populations on a larger scale.

Key words: Anemia. Iron deficiency. Micronutrients. Infant food.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Perfil do estudo -----18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição dos sachês de micronutrientes NutriSUS (dose única) -----16

Tabela 2 - Caracterização da amostra -----19

Tabela 3 - Efeito do uso de micronutrientes “NutriSUS” no controle dos níveis de hemoglobina e prevalência de anemia antes e após a intervenção -----20

SUMÁRIO

1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA -----	10
2	INTRODUÇÃO -----	14
3	MATERIAL E MÉTODOS -----	15
4	RESULTADOS -----	18
5	DISCUSSÃO -----	21
6	CONCLUSÃO -----	24
	REFERÊNCIAS -----	25
	APÊNDICES -----	34
	ARTIGO -----	37

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Em todo o mundo, as três formas mais comuns de Deficiência de Múltiplos Nutrientes são ferro, vitamina A e iodo. Juntos, eles afetam pelo menos um terço da população mundial. A deficiência de ferro é, dentre os três, a mais prevalente. Sendo estimado que 40% das crianças em idade escolar sejam anêmicas. (WHO e FAO, 2006) Esta condição tem afetado a população de países desenvolvidos e, com mais intensidade, a dos países em desenvolvimento (BRAGA e VITALLE, 2010), não existem países onde a anemia não é, pelo menos, um problema de saúde pública leve, com prevalência de anemia maior ou igual a 5% em crianças e mulheres (WHO, 2015). No Brasil, estudos apontam elevada prevalência de anemia ferropriva em crianças dependendo da região e da faixa etária. (BRASIL, 2009) Dados revelaram que em 2009, no Brasil, 3.499 crianças menores de 5 anos de idade apresentavam anemia, 20,9% dessas crianças com hemoglobina <11g/dL, e 8,7% apresentavam hemoglobina <9,5g/dL. A região Nordeste destacou-se com uma prevalência preocupante (25,5%), a maior dentre as regiões do país (BRASIL, 2009).

1.1 Repercussões da deficiência de ferro

A deficiência de ferro ocorre quando há um balanço negativo entre a quantidade de ferro disponível e a necessidade do organismo (BORTOLINI e FISBERG, 2010; BRASIL, 2015b), na ausência de ferro, a medula óssea não produz hemoglobina (MACHIAFAVEL e SILVA, 2011). O ferro é um nutriente essencial para o crescimento e desenvolvimento das células nos sistema imune, formação de tecidos, como os músculos, que serão diferenciados no início da vida e sistema neural; é essencial para o funcionamento do sistema neuro-transmissor, além de atuar na regulação do metabolismo energético e exercício físico (PEDRAZA e QUEIROZ, 2011; WHO, 2016).

Dependendo do estágio de carência de ferro, pode alterar significativamente o desenvolvimento do sistema nervoso central como um resultado de alterações na morfologia, neuroquímica e bioenergética (BEARD, 2008). A deficiência deste mineral tem sido destacada como o problema nutricional de maior impacto em relação ao crescimento, desenvolvimento psicossocial além do

desenvolvimento motor e neurocognitivo (BLACK, 2003; MACHADO *et al.*, 2011; BARTOSZECK e BARTOSZECK, 2012) especialmente nos dois primeiros anos de vida (BRAGA e VITALLE, 2010) quando as experiências vivenciadas pela criança influenciam nas redes neuronais do cérebro em crescimento (BARTOSZECK e BARTOSZECK, 2012). Há evidências convincentes de que crianças de 6 a 24 meses com anemia ferropriva estão em maior risco (LOZOFF, 2007). No primeiro ano de vida, o bebê quase dobra seus estoques de ferro e triplica seu peso corporal; entre 1 e 6 anos de idade, o conteúdo de ferro do corpo é novamente dobrado, porém, a quantidade de ferro absorvido em bebês e crianças são muito elevados em decorrência de suas necessidades energéticas (WHO e FAO, 2004).

Apesar de ser aceito que a deficiência de ferro acarreta conseqüências deletérias para o desenvolvimento cognitivo, é difícil quantificar esse papel uma vez que ele é determinado conjuntamente com fatores sócio-econômico-ambientais (MACHADO *et al.*, 2011). Ainda são controversas as informações sobre a recuperação após o tratamento em lactentes com esta deficiência, há trabalhos que demonstram queda no rendimento intelectual e nas aquisições cognitivas também no período escolar e adolescência (BRAGA e VITALLE, 2010) e trabalhos que relatam que, em alguns casos, os defeitos funcionais que afetam a aprendizagem e o comportamento podem ser irreversíveis (WHO e FAO, 2004). Mesmo assim, o controle da anemia diminui uma fração do risco do subdesenvolvimento cognitivo, quanto mais precocemente essa deficiência nutricional é corrigida, maiores são as oportunidades de reversão, e isso significa um avanço positivo na qualidade de vida (LOZOFF, 2007; BEARD, 2008; MACHADO *et al.*, 2011).

1.2 Importância da escola na implantação de estratégias de saúde

A incapacidade de reduzir a anemia em todo o mundo consagra gerações de crianças a desenvolvimento e aprendizagem prejudicados, além de prejuízos na produtividade econômica; portanto, é necessário fazer investimentos no controle da anemia, com objetivo de promover desenvolvimento em longo prazo (WHO, 2014). Medidas devem ser tomadas em conjunto e monitoradas permanentemente. Estratégias de combate à anemia implantado em escolas tem certa facilidade, já que

as escolas podem desenvolver programas de promoção de uma alimentação saudável (BRITO *et al.*, 2003).

O Ministério da Saúde entende que estabelecimentos de ensino são ambientes propícios para ações coletivas de promoção de hábitos de vida saudáveis, exercendo influência sobre a saúde, comportamentos e desenvolvimento de habilidades, com a escola assumindo o papel de propiciar, estimular e orientar o desenvolvimento global da criança (MACHADO *et al.*, 2011; BRASIL, 2014), sendo assim um local favorável para implantação de estratégias de fortificação de alimentos (BRASIL, 2015a). A educação tem uma importância social e fundamental, desenvolvendo a vigilância dos distúrbios nutricionais e estabelecendo influência com atitudes que possam ultrapassar o binômio: saúde – doença, dentre os quais a deficiência de ferro ocupa um espaço importante (MACHADO *et al.*, 2011). Estudos mostram uma relação positiva entre a frequência de crianças nas creches e a melhora do estado nutricional de pré-escolares, com redução significativa da prevalência de desnutrição e anemia (GHONEIM *et al.*, 2004; BISCEGLLI *et al.*, 2008).

1.3 Fortificação de alimentos

Uma alimentação balanceada melhora a nutrição por gerar adequado fornecimento energético e uma oferta equilibrada de macronutrientes (RIBEIRO, 2008), quando associada à fortificação NutriSUS isto é maximizado, por fornecer aporte de micronutrientes adequado à idade e conter elementos essenciais ao desenvolvimento, além de componentes orgânicos que podem aumentar a biodisponibilidade do ferro no organismo (vitaminas).

Abordagens baseadas em fortificação de alimentos, referem-se à adição de nutrientes a um alimento comumente consumido, usando-o como veículo (WHO, 2001; WHO, 2004; HIJAR *et al.*, 2015). Ela tem sido usada há mais de 80 anos, cerca de 44 países adotam esta estratégia de fortificação contendo vitaminas e minerais. Os países latino-americanos começaram a adquirir os micronutrientes em pó (MNP) em 2008 e também desenvolveram programas de combate à deficiência de micronutrientes (HF-TAG, 2013; BRASIL, 2014; SARAIVA *et al.*, 2014). México, Peru, Bolívia e Equador destacam-se pelo uso deste método (BRASIL, 2014). A este

tipo de fortificação foram atribuídos diversos codinomes em todo o mundo, podendo ser comuns o uso de termos como: fortificação caseira ou domiciliar (JEFFERDS *et al.*, 2013), fortificação com múltiplos micronutrientes em pó (MNP) (SALAM *et al.*, 2013; OSEI *et al.*, 2015; CARDOSO *et al.*, 2016) ou Sprinkles® (MUNAYCO *et al.*, 2013).

Ainda não existem programas que tenham sido capazes de reverter completamente a anemia, tendo em vista as elevadas prevalências da doença (AZEREDO *et al.*, 2010). Por se tratar de uma condição clínica que está relacionada ao desenvolvimento cognitivo deficitário e dificuldades de aprendizado, os lactentes e pré-escolares se constituem um grupo de risco (WHO, 2004), necessitando de atenção especial. A adição de cereais fortificados nas dietas de lactentes e crianças, tem melhorado acentuadamente os níveis de ferro na maioria dos países desenvolvidos; nos países em desenvolvimento, no entanto, a situação é ainda muito crítica, especialmente em lactentes no período de desmame (WHO e FAO, 2004).

Anemia caracteriza-se não apenas pela redução no conteúdo da hemoglobina no sangue, mas também por carências de um ou mais micronutrientes (WHO, 2011). Alterações nas vitaminas A, B12, C e E, ácido fólico e riboflavina (vitamina B2) também estão relacionadas ao seu desenvolvimento e controle da anemia nutricional, embora a deficiência de ferro seja considerada sua principal causa (FISHMAN *et al.*, 2000). Vitamina A pode melhorar os indicadores hematológicos e tem efeito positivo na redução de anemia e no aumento pômdero-estatural em crianças anêmicas (FISHMAN *et al.*, 2000; MWANRI *et al.*, 2000), ácido fólico é considerado significativo, não só para a prevenção da anemia, mas também para o desenvolvimento fetal normal (FISHMAN *et al.*, 2000; WHO, 2004), vitamina B12 pode tratar e prevenir anemia megaloblástica, a riboflavina (vitamina B2) melhora a resposta hematológica ao ferro, a vitamina B6 trata eficazmente a anemia sideroblástica (FISHMAN *et al.*, 2000) e a vitamina C (ácido ascórbico) melhora a absorção de ferro dietético (FISHMAN *et al.*, 2000; COSTA *et al.*, 2001; BEARD, 2009). A fortificação de produtos de cereais com ferro e ácido ascórbico é importante para atender às altas necessidades alimentares de latentes e pré-escolares, especialmente considerando a importância de uma ótima nutrição de ferro durante esta fase de desenvolvimento do cérebro (WHO e FAO, 2004).

Desta forma, o NutriSUS apresenta como benefício a formulação contendo, além do ferro, outros nutrientes que são essenciais para prevenção desta condição.

2 INTRODUÇÃO

A anemia ainda é um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento (BALTUSSEN *et al.*, 2004; McLEAN *et al.*, 2009). As crianças pequenas são comumente afetadas devido ao crescimento acelerado, altas demandas de ferro, e ferro dietético inadequado, o que pode comprometer as reservas do mineral no corpo (MICRONUTRIENT INITIATIVE *et al.*, 1999; ALLEN *et al.*, 2006). Este, por sua vez, pode levar a uma redução do desempenho cognitivo, uma diminuição da resistência física, aumento do risco de mortalidade infantil devido à depleção do sistema imunológico e maior probabilidade de contrair doenças infecciosas (LOZOFF *et al.*, 2000; GERA *et al.*, 2007; KASSEBAUM *et al.*, 2017).

Para o ano de 2011, estimava-se que 273,2 milhões (42,6%) crianças de 6 a 59 meses eram anêmicas; enquanto na região das Américas, a anemia afetou 22,3% (17,1 milhões) de crianças da mesma idade (WHO, 2015). No Brasil, a prevalência de crianças com a anemia foi de 20,9% (BRASIL, 2009).

As estratégias de saúde pública foram aplicadas nos mais diferentes níveis. Alimentação fortificada é a estratégia mais rentável para controlar a anemia porque tem baixo investimento e não requer mudanças dietéticas severas (ARCANJO *et al.*, 2012; WHO, 2016a; BEAL *et al.*, 2017). Contudo, as barreiras de implementação podem reduzir a eficácia e o impacto dessa estratégia. Múltiplos micronutrientes em pó (MNP) foram desenvolvidos como um método alternativo de fornecer micronutrientes a essas populações; Este método utiliza pacotes de doses únicas de vitaminas e minerais em pó que podem ser polvilhados em qualquer alimento semi-sólido (HF-TAG, 2011; VIST *et al.*, 2011; WHO, 2016b).

Com base nessa estratégia global, o Ministério da Saúde brasileiro, em 2015, implementou um programa nacional de alimentação usando MNP fornecido em saquetas (BRASIL, 2015a; BRASIL, 2015b). O programa inclui todas as crianças entre 6 e 48 meses que estão registradas em creches que participam do Programa

Saúde na Escola, criado em 2007 para desenvolver um política intersectorial entre saúde e educação, destinada a melhorar a qualidade da dieta de crianças, fornecendo o mínimo de ingestão de cada micronutriente que é recomendado para esta faixa etária (BRASIL, 2007).

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade da fortificação de micronutrientes NutriSUS, em lactentes com idade entre 12 e 36 meses, para a profilaxia e tratamento de anemia por deficiência de ferro.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este ensaio clínico randomizado foi realizado no município de Sobral, Ceará, no nordeste do Brasil, entre agosto e novembro de 2016. A população em estudo foi composta por crianças de 12 a 36 meses, de uma creche localizada dentro do perímetro urbano do município.

Foi gerado um código de alocação utilizando uma tabela de números aleatórios para selecionar uma creche pública dentre oito centros públicos de assistência à infância localizados no perímetro urbano da cidade de Sobral-CE.

As crianças foram divididas em dois grupos por *cluster-randomização*: um grupo de intervenção (grupo A) submetido à fortificação de micronutrientes NutriSUS e um grupo controle (grupo B), que não foi tratado com nenhuma intervenção.

Todas as crianças da creche com idade entre 12 e 36 meses foram convidados a participar do estudo. Os critérios de exclusão foram: a recusa dos pais em participar, crianças que já estavam fazendo uso de suplementação de ferro, frequência nas aulas inferior a 36 dias durante o período de uso da suplementação e crianças com doenças graves, hematológicas (anemia falciforme, talassemia e hemocromatose) ou neurológicas.

3.1 Intervenção

Neste estudo, as crianças do grupo A receberam sachês de micronutrientes NutriSUS, contendo 1 g de micronutrientes em pó (dose individual) (Tabela 1). O conteúdo do sachê foi adicionado diária e individualmente no almoço

das crianças (sobre os alimentos semi-sólidos) de segunda a sexta-feira (um total de 60 sachês). O período de intervenção foi de 12 semanas, começando e terminando na mesma data para ambos os grupos.

Tabela 1. Composição dos sachês de micronutrientes NutriSUS (dose única)

Composição	Dose
Vitamina A (RE)	400 mcg
Vitamina D	5 mcg
Vitamina E (TE)	5 mg
Vitamina C	30 mg
Vitamina B	10,5 mg
Vitamina B2	0,5 mg
Vitamina B6	0,5 mg
Vitamina B12	0,9 mcg
Niacina	6 mg
Ácido fólico	150 mcg
Ferro	10 mg
Zinco	4.1 mg
Cobre	0,56 mg
Selênio	17 mcg
Iodo	90 mcg

Fonte: The Home Fortification Technical Advisory Group [14]

3.2 Resultados primários e outras variáveis

O estudo incluiu duas variáveis de resultados primários: 1) alteração na concentração média de hemoglobina (Hb) em g/dL; 2) prevalência de anemia antes e depois da intervenção. A concentração de Hb <11,0 g / dL foi utilizada como ponto de corte para definir a anemia (WHO, 2001).

De acordo com informações fornecidas pelos pais, uma folha de dados padronizada foi preenchida contendo informações sobre (outras variáveis de estudo): idade, sexo, escolaridade da mãe e renda familiar.

3.3 Tamanho da amostra

A prevalência de anemia na população estudada foi estimada em 40%. Para alcançar uma redução da prevalência de anemia global de 30%, com 80% de significância, bilateral, erro de tipo I de 5%, representando 10% de perdas ao seguimento, cada grupo exigiu um mínimo de 60 participantes (LWANGA e LEMESSHOW, 1991).

3.4 Coleta de dados

Foram realizadas duas avaliações bioquímicas, para determinar as concentrações de Hb, antes e depois da intervenção. As concentrações de Hb foram prontamente analisadas com um fotômetro portátil HemoCue B-hemoglobina (Hb 301 - HemoCue AB, Ängelholm, Suécia). O sangue capilar da polpa digital foi coletado em condições assépticas usando Carelet® Safety Lancets (Facet Technologies, Atlanta, GA, EUA). Os membros da equipe de estudo que coletaram dados de resultados foram cegos para as diferentes intervenções.

3.5 Análise de dados

Na linha de base, para identificar a significância estatística entre os grupos, utilizamos um teste t não pareado para a concentração média de Hb e idade, e o teste exato de Fisher para gênero, escolaridade materna e renda familiar.

Para comparar, utilizamos o teste t de Student pareado para avaliar a diferença na concentração de Hb nos grupos e o teste exato de Fisher para avaliar a diferença entre ausência ou presença de anemia. Os dados tiveram distribuição normal. O pacote de software estatístico SPSS para Windows, versão 17.0, foi utilizado para todas as análises (SPSS Inc., Chicago, IL). O limite para significância estatística foi definido em $p = 0,05$. As análises foram intencionais.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, processo número 2.022.269, seguindo os princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com o consentimento prévio e por escrito dos diretores e dos pais / responsáveis da

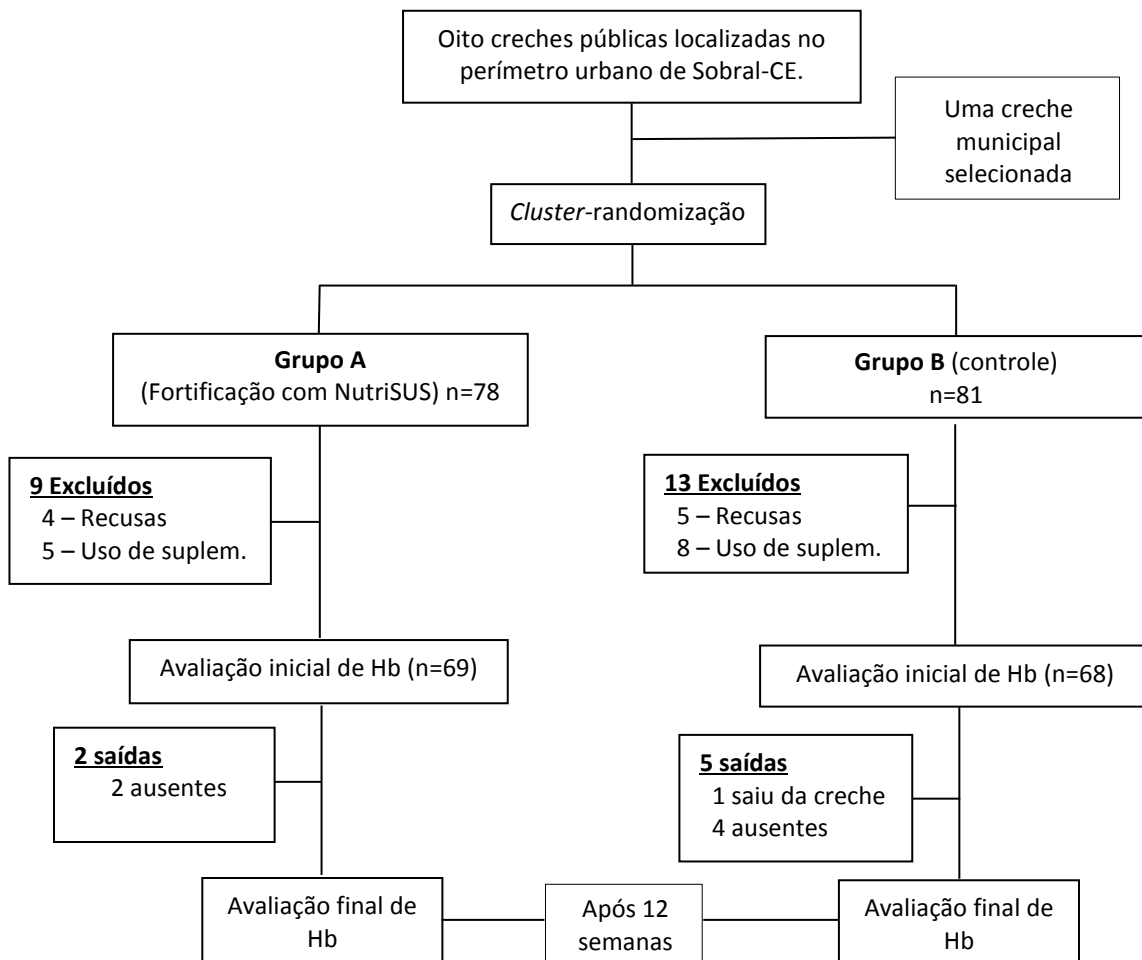
escola. O suporte médico estava disponível mediante solicitação. Após a intervenção, crianças anêmicas foram encaminhadas para tratamento.

4 RESULTADOS

Na linha de base, 22 estudantes foram excluídos antes da análise de sangue, nove do grupo A e treze do grupo B. No grupo A, quatro pais de crianças se recusaram a participar do estudo e cinco crianças já estavam usando suplementação de ferro; No grupo B, cinco pais de crianças se recusaram a participar e oito estavam usando suplementação de ferro e, portanto, foram excluídos do estudo.

Antes da segunda avaliação bioquímica (no final da intervenção), houve dois desistentes do grupo A (2 ausentes), e no grupo B houve cinco desistentes (1 abandono de centro, 4 ausentes), esses participantes foram, conseqüentemente, excluídos do estudo (Figura 1).

Figura 1: Perfil do estudo



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na linha de base, a concentração média de Hb e as demais variáveis do estudo foram analisadas: idade, sexo, escolaridade da mãe e renda familiar. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto à idade, gênero, escolaridade materna e renda familiar. A idade média (em meses) para o grupo A foi de $22,5 \pm 7,07$ e $23,01 \pm 6,67$ no grupo B, $p = 0,68$; No grupo A, 32 participantes eram do sexo masculino e 35 eram do sexo feminino, no grupo B 34 eram do sexo masculino e 29 eram do sexo feminino, $p = 0,86$; A maioria das mães de lactentes tinha até 9 anos de escolaridade formal, 49/67 no grupo A e 43/63 no grupo B, $p = 0,57$; 74,6% dos participantes tiveram renda familiar até um salário mínimo no grupo A e 61,9% no grupo B, $p = 0,13$. No entanto, houve uma diferença significativa entre os grupos para os valores médios de Hb. A Hb média para o grupo A foi de $11,4 \pm 1,01$ g / dL e $11,9 \pm 0,89$ g / dL para o grupo B, $p = 0,004$ (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização da amostra

Variáveis	Grupo A (n=67)	Grupo B (n=63)	<i>p</i>
Idade (meses) Média \pm DP	22.5 \pm 7.07	23.01 \pm 6.67	.68 ^a
Sexo M: F	32:35	34:29	.86 ^b
Mãe com \leq 9 anos de escolaridade	49	43	.57 ^b
Renda familiar \leq 1 salário mínimo	50	39	.13 ^b
Hemoglobina (g / dL)	11.4 \pm 1.01	11.9 \pm 0.89	.004 ^a

Todos os números são absolutos

Legenda:

DP: Desvio padrão

M: F masculino: feminino

a: baseado no teste T- student não pareado

b: baseado no teste exato de Fisher (tabela 2x2)

No Grupo A, a concentração média de Hb antes da intervenção foi de $11,4 \pm 1,01$ g / dL, esse valor aumentou para $11,9 \pm 0,90$ g / dL após a intervenção, $p = 0,006$; A prevalência de anemia foi de 20 em 67 (29,9%) na linha de base e 5 em 67 (7,5%) no final da intervenção, $p = 0,002$. No grupo de controle (Grupo B), a concentração média de Hb basal foi de $11,9 \pm 0,89$ g / dL, após a média de

intervenção, a concentração de Hb aumentou para $12,2 \pm 0,92$ g / dL, $p = 0,058$; E a prevalência de anemia foi de 5 em 63 (7,9%) na linha de base e 4 em 63 (6,3%) no final do estudo, sem significância estatística, $p > 0,99$ (Tabela 3).

Tabela 3. Efeito do uso de micronutrientes “NutriSUS” no controle dos níveis de hemoglobina e prevalência de anemia antes e após a intervenção

Variáveis	Grupo A - Intervenção (n=67)			Grupo B- Controle (n=63)		
	Antes	Depois	<i>p</i>	Antes	Depois	<i>p</i>
Hb (g/dL) <i>Média±DP</i>	11.4±1.01	11.9±0.90	.006 ^a	11.9±0.89	12.2±0.92	.058 ^a
IC	11.20, 11.66	11.66, 12.12		11.70, 12.15	12.01, 12.46	
Anemia ^b	20 (29.9)	5 (7.5)	.002 ^c	5 (7.9)	4 (6.3)	>.99 ^c

Todos os números são absolutos, exceto os números entre parênteses, que representam porcentagens.

Legenda:

Hb: Hemoglobina

DP: Desvio Padrão

IC: Intervalo de Confiança 95%

Prevalencia de anemia apos a intervenção: Group A *versus* Group B $p > .99$ (Teste exato de Fisher)

^a: baseado no teste T-student pareado

^b: anemia definida por concentração de Hb <11.0 g/dL

^c: baseado no teste exato de Fisher

Neste estudo, foram comparados os seguintes indicadores: intervenção versus controle, para um desfecho favorável ou adverso (ausência de anemia versus anemia). No ponto final, o desfecho adverso esteve presente em 80% dos sujeitos de controle e em 25% em indivíduos experimentais. A diferença, a Redução do Risco Absoluto (RAR), foi de 55%. O intervalo de confiança de 95% para esta diferença variou de 15,1% a 94,9%. O número necessário para tratar (NNT) era 2. Isso significa que um em cada 2 crianças se beneficiou da intervenção. O intervalo de confiança de 95% para o NNT variou de 1,1 a 6,6. As medidas de eficácia foram: Risco Relativo (RR) = 0,31 e Redução Relativa do Risco (RRR) = 0,69.

5 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da fortificação de micronutrientes NutriSUS, em lactentes e pré-escolares com idade entre 12 e 36 meses, para profilaxia e tratamento de anemia por deficiência de ferro, de acordo com a concentração de Hb. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à idade, gênero, escolaridade da mãe e renda familiar; No entanto, houve mais participantes anêmicos no grupo A, 29,9% versus 7,9% do grupo B.

No final da intervenção, nas comparações intergrupo e intragrupo, observou-se:

A) No grupo de sachês de micronutrientes NutriSUS: -

- houve um aumento significativo na concentração média de Hb (0,5 g / dL);
- houve uma diminuição significativa na prevalência de anemia (de 29,9 a 7,5%);
- 15 dos 20 participantes que estavam anêmicos na linha de base apresentaram níveis normais de Hb após a intervenção ($\geq 11,0$ g / dL);
- houve um significativo NNT de 2.

B) No grupo de controle (sem intervenção)

- houve aumento não significativo na concentração média de Hb (0,3 g / dL);
- houve pouca alteração nas taxas de prevalência de anemia (de 7,9 a 6,3%);
- 4 dos 5 participantes que estavam anêmicos na linha de base permaneceram anêmicos após a intervenção.

5.1 O que já sabemos

Um apelo foi feito em uma cúpula das Nações Unidas em 2000 pelos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio para melhorar a nutrição infantil (ASSEMBLY, 2001). Além disso, na avaliação global UNICEF-CDC de 2011, das

intervenções de fortificação domiciliar, os pesquisadores apontaram que, especialmente aquelas com MNP, podem ser usadas em países de baixa e média renda para enfrentar os problemas generalizados de deficiências de micronutrientes e nanismo (JEFFERDS *et al.*, 2013). Além disso, uma diretriz da OMS publicada em 2013 recomendou o uso de micronutrientes múltiplos para lactentes e crianças pequenas entre 6-23 meses e crianças entre 2-12 anos (WHO, 2016).

Outros estudos foram realizados com sachês de micronutrientes, com desenhos similares, para desenvolver estratégias inovadoras para profilaxia e tratamento de anemia por deficiência de ferro em países em desenvolvimento. Em levantamentos de grupos representativos transversais conduzidos por Serdula *et al.* (2013), na República do Quirguistão com 1 112 crianças com idades entre 6-24 meses em 2008 e 2010, os pesquisadores relataram que um ano após a introdução da fortificação domiciliar com MNP, houve uma redução significativa na deficiência de ferro (77,3 contra 63,7%) e anemia por deficiência de ferro (45,5 versus 33,4%). Em outro estudo conduzido por Hirve *et al.* (2013) que avaliou a eficácia da suplementação de MNP na redução da anemia em crianças de 6-72 meses em Maharashtra, na Índia; Foram administradas sessenta sachês de MNP durante um período de 4 meses para 17.112 crianças, proporcionando uma redução significativa da anemia em meninos e meninas, de 50 a 33% e 47,4 a 34,2%, respectivamente. Munayco *et al.* (2013), em um estudo para determinar o impacto da suplementação de múltiplos micronutrientes em anemia em crianças de 6 a 35 meses, durante um período de 12 meses, em três regiões andinas do Peru, testemunhou uma redução significativa na prevalência de anemia, de 70,2 a 36,6% ($p < 0,01$), com aumento médio de hemoglobina de 0,8g/dL e anemia solucionada em 55% dos casos moderados e 69% dos casos leves, indicando efeito protetor da suplementação.

Outros estudos com MNP também foram realizados no Brasil. Cardoso *et al.* (2016) em um ensaio controlado pragmático multicêntrico realizado em centros de saúde primários, forneceu sachês de MNP a 462 crianças com idades entre 6 a 8 meses, durante um período de 2 meses (60 sachês) e as comparou ao controle ($n = 521$); Os autores concluíram que o MNP efetivamente reduziu a anemia e melhorou o crescimento e o estado dos micronutrientes. Em outro, um estudo controlado pragmático foi conduzido por Oliveira *et al.* (2016) para avaliar o efeito da fortificação domiciliar com MNP sobre anemia e estado de micronutrientes de crianças

amazônicas de 6 a 8 meses, os pesquisadores testemunharam que, embora a suplementação diária com MNP não tenha efetivamente reduzido a anemia entre crianças jovens amazônicas, teve um impacto significativo na deficiência de ferro, com melhorias no estado do ferro e deficiências de vitamina A, quando comparadas ao controle.

Além disso, em uma revisão de ensaios randomizados e quase randomizados (feitos de maneira individual ou em cluster), com lactentes menores de dois anos (no momento da intervenção), comparando MNP (formulado com pelo menos ferro, zinco e vitamina A) com placebo, realizado em países de baixa renda, os pesquisadores concluíram que a fortificação domiciliar de alimentos com MNP é efetiva na redução de anemia e deficiência de ferro em lactentes de seis a 23 meses (DE-REGIL *et al.*, 2013). Salam *et al.* (2012) revisou sistematicamente a literatura publicada até novembro de 2012, para identificar a eficácia do MNP em mulheres e crianças; Os pesquisadores relataram que o MNP reduziu significativamente a prevalência de anemia, anemia por deficiência de ferro e deficiência de retinol, além de melhorar significativamente os níveis de Hb; No entanto, os autores também descreveram aumento da diarreia, recomendando uma consideração cuidadosa antes de implementar a intervenção em escala.

Em nosso estudo, a porcentagem de efeitos colaterais encontrados no grupo de intervenção foi inferior a 1%, reforçando a afirmação do Ministério da Saúde, de que o produto (fortificação com micronutrientes NutriSUS) é bem tolerado e com casos raros de diarreia, vômitos e fezes rígidas (BRASIL, 2015). No entanto, em uma revisão focada nos efeitos do MNP no microbioma intestinal, os pesquisadores concluíram que, embora o MNP contendo ferro seja altamente efetivo na redução da anemia por deficiência de ferro, eles podem aumentar a morbidade gastrointestinal em lactentes, recomendando a necessidade de mais estudos para encontrar formulações mais seguras (PAGANINI *et al.*, 2016).

5.2 Limitações deste estudo

Em relação ao presente estudo, algumas limitações precisam ser reconhecidas e abordadas. Muitos fatores de confusão podem afetar o resultado das concentrações de Hb e prevalência de anemia, como doença, padrões alimentares

inadequados, períodos de crescimento rápido, etc. Outro fato importante é que o período de intervenção foi curto, um período de tempo maior pode apresentar resultados mais conclusivos. Além disso, a intervenção foi limitada aos dias escolares (excluindo fins de semana e feriados), ou seja, a intervenção sofreu interrupções constantes. Outra limitação possível é que este estudo dependia exclusivamente das concentrações de Hb para medir resultados, sem níveis séricos de ferritina ou receptores solúveis de transferrina, que medem as reservas de ferro no organismo. No entanto, a inclusão dessas medidas implicaria dificuldades operacionais e possivelmente um menor número de participantes no estudo. No entanto, apesar dessas limitações, nosso estudo foi capaz de identificar diferenças significativas entre os grupos de intervenção e controle.

6 CONCLUSÃO

Esta intervenção aumentou significativamente a concentração média de Hb em uma população moderadamente anêmica de lactentes no nordeste do Brasil (onde a prevalência de anemia geralmente é alta), com uma diminuição significativa na prevalência de anemia. O mais relevante foi que a maioria dos participantes que estavam anêmicos no início do estudo apresentaram níveis normais de Hb após a intervenção.

Apesar de diferentes estratégias para reduzir a deficiência de ferro no desenvolvimento de países de baixa e média renda, ainda é a causa mais comum de anemia em todo o mundo (BALTUSSEN *et al.*, 2004; McLEAN *et al.*, 2009). Além disso, se a anemia por deficiência de ferro não for tratada, isso pode causar seqüelas irreversíveis especialmente nesta faixa etária. Em vista disso, existe uma necessidade importante e urgente de encontrar estratégias eficazes e inovadoras de baixo custo para a profilaxia e o tratamento da anemia por deficiência de ferro. Em nosso estudo, a MNP proporcionou um efeito benéfico sobre os valores de Hb e reduziu a prevalência de anemia. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia desta intervenção em populações em maior escala.

REFERENCIAS

1. ALLEN, L.; DE BENOIST, B.; DARY, O.; HURRELL, R., editors. **Guidelines on food fortification with micronutrients**. Geneva: WHO and FAO; 2006.
2. ARCANJO, F. P. N.; SANTOS, P. R.; ARCANJO, C. P., *et al.* Use of iron-fortified rice reduces anemia in infants. **J Trop Pediatr**, v. 58, n. 6, p. 475-80, 2012.
3. AZEREDO, C. M.; COTTA, R. M. M.; SANT'ANA, L. R. F., *et al.* Greater effectiveness of daily iron supplementation scheme in infants. **Rev Saúde Pública**. v. 44, n. 2, p. 230-9, 2010.
4. BAGNI, U. V.; BAIÃO, M. R.; SANTOS, M. M. A. S., *et al.* Efeito da fortificação semanal do arroz com ferro quelato sobre a frequência de anemia e concentração de hemoglobina em crianças de creches municipais do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública (Rio de Janeiro)**, v. 25, n. 2, p. 291-302, fev, 2009.
5. BALTUSSEN R, KNAI C, SHARAN M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. **J Nutr**, v. 134, n. 10, p. 2678-2684, 2004.
6. BARTOSZECK, A. B., BARTOSZECK, F. Neurociência dos seis primeiros anos: implicações educacionais. **EDUCERE. Revista da Educação**, v. 9, n. 1, p. 59-71, 2012.
7. BEAL, T.; MASSIOT, E.; ARSENAULT, J. E., *et al.* Global trends in dietary micronutrient supplies and estimated prevalence of inadequate intakes. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. 1-20, 2017.
8. BEARD, J.; HAN, O. Systemic iron status. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1790, n. 7, p. 584-588, 2009.

9. BEARD, J. Why Iron Deficiency Is Important in Infant Development. **J Nutr.**, v. 138, n. 12, p. 2534-2536, 2008.
10. BISCEGLI, T. S.; CORRÊA, C. E. C.; ROMERA, J.; CANDIDO, A.B. Nutritional status and iron deficiency among children enrolled in a day care center before and after 15 months of nutritional management. **Rev Paul Pediatr**, v. 26, p. 124-129. 2008.
11. BLACK, M.M. Micronutrient Deficiencies and Cognitive Functioning. **J. Nutr**; v.133, n. 11, p. 3927S–3931S, 2003.
12. BORTOLINI, G. A.; FISBERG, M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo: v.32, n.2, 2010.
13. BRAGA, J. A.P.; VITALLE, M. S. S. Deficiência de ferro na criança. **Rev bras hematol hemoter**, v. 32, n. Supl 2, p. 38-44, 2010.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Saúde na Escola - PSE**. Brasília: 2007. Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/pse.php>> Acesso em: 31 Mai. 2016.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDS, 2006: Dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança**. Série G. Estatística e Informação em Saúde. Brasília: 2009. 296 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf> Acesso em: 20 jun 2017.
16. BRASIL. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Balanço Conitec: 2012-2014**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. N. 1, P. 42. Disponível em:

17. <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/BalancoCONITEC.pdf>
Acesso em: 22 nov 2016.
18. BRASIL (a). Ministério da Saúde. Ministério da Educação. **NutriSUS: caderno de orientações: estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. N. 1. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nutrisus_caderno_orientacoes_fortificacao_alimentacao.pdf>. Acesso em: 05 abril 2016.
19. BRASIL (b). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **NutriSUS: guia de evidências: estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_evidencias_nutrisus.pdf> Acesso em: 16 março 2017.
20. BRITO, L. L., BARRETO, M. L., SILVA, R. C. R., *et al.* Fatores de risco para anemia por deficiência de ferro em crianças e adolescentes parasitados por helmintos intestinais. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 14, n. 6, p. 42-431, 2003.
21. CARDOSO, M. A.; AUGUSTO, R. A.; BORTOLINI, G. A., *et al.* Effect of Providing Multiple Micronutrients in Powder through Primary Healthcare on Anemia in Young Brazilian Children: A Multicentre Pragmatic Controlled Trial. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p.1-13 , 2016.
22. COSTA, M. J. C., TERTO, A. L. Q.; SANTOS, L. M. P., *et al.* Efeito da suplementação com acerola nos níveis sanguíneos de vitamina C e de hemoglobina em crianças pré-escolares. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 14, n. 1, p. 13-20, 2001.

23. DE-REGIL, L. M.; SUCHDEV, P. S.; VIST, G.E, *et al.* Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age (Review). **Evid Based Child Health**, v. 8, n. 1, p. 112-201, 2013.
24. FISBERG, M. BARROS, M. J. L. O papel dos nutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. São Paulo, **SARVIER**, p. 66-67, 155-156, 2008.
25. FISHMAN, S. M.; CHRISTIAN, P.; WEST, K. P. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. **Public health nutrition**, v. 3, n. 2, p. 125-150, 2000.
26. GERA, T.; SACHDEV, H. P.; NESTEL, P. Effect of iron supplementation on physical performance in children and adolescents: systematic review of randomized controlled trials. **Indian Pediatr**, v. 44, n. 4, p. 15-24, 2007.
27. GHONEIM, E. H.; HASSAN, M. H.; AMINE, E.K. An intervention programme for improving the nutritional status of children aged 2-5 years in Alexandria. **East Mediterr Health J**; v. 10, n. 6, p. 828-43, 2004.
28. HIJAR, G.; ARAMBURU, A.; HURTADO, Y. and SUAREZ, V. Fortificación del arroz para corregir la deficiencia de micronutrientes en niños de 6 a 59 meses de edad. **Revista Panamericana Salud Publica**, v.37, n.1, p. 52-58, 2015.
29. HIRVE, S.; MARTINI, E.; JUVEKAR, S. K., *et al.* Delivering Sprinkles Plus through the Integrated Child Development Services (ICDS) to reduce anemia in pre-school children in India. **Indian J Pediatr**, v. 80, n. 12, p. 990-995, 2013.
30. HOME FORTIFICATION-TECHNICAL ADVISORY GROUP(HF-TAG). **Programatic Guidance Brief on use of Micronutrient Powder (MNP) for Home Fortification.** HF-TAG: 2011. Disponível em:

- <http://hftag.gainhealth.org/sites/hftag.gainhealth.org/files/HF-TAG_Program%20Brief%20Dec%202011.pdf>. Acesso em: 22 abril 2016.
31. HOME FORTIFICATION-TECHNICAL ADVISORY GROUP (HF-TAG). **Home fortification with micronutrient Powders (MNP)**. HF-TAG: 2013. Disponível em: <http://www.hftag.org/resource/sight-life-supplement-distributed-at-icn-2013_full-pdf/>. Acesso em: 22 abril 2016.
32. HUO, J.; Sun, J.; Fang, Z., *et al.* Effect of Home-Based Complementary Food Fortification on Prevalence of Anemia Among Infants and Young Children Aged 6 to 23 Months in Poor Rural Regions of China. **Food Nutr Bull.** v. 36, n. 4, p. 405-414, 2015.
33. MICRONUTRIENT INITIATIVE, *et al.* **Preventing iron deficiency in women and children: background and consensus on key technical issues and resources for advocacy, planning and implementing national programmes.** INF, Boston, MA, US, 1999.
34. JEFFERDS, M. E.; Irizarry, L.; Timmer, A., *et al.* UNICEF–CDC global assessment of home fortification interventions 2011: Current status, new directions, and implications for policy and programmatic guidance. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 34, n. 4, p. 434-443, 2013.
35. KASSEBAUM, N.; KYU, H. H., *et al.* Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. **JAMA Pediatr**, v. 171, n. 6, p. 573-592, 2017.
36. LOZOFF, B. Iron deficiency and child development. **Food Nutr Bull**, v. 28, n. 4, p. S560-571, 2007.
37. LOZOFF, B.; JIMENEZ, E.; HAGEN, J., *et al.* Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. **Pediatrics**, v. 105, n. 4, p. 1-11, 2000.

38. LWANGA, S. K.; LEMESSHOW, S. Sample Size Determination in Health Studies: A Practical Manual. **Geneva: World Health Organization**; 1991.
39. MACHADO, E. H. S.; LEONE, C.; e SZARFARC, S. C. Deficiência de ferro e desenvolvimento cognitivo. **Journal of Human Growth and Development**, v. 21, n.2, p. 368-373, 2011.
40. MACHIAFAVEL, M. e SILVA, C.M.C. Anemia ferropriva infantil: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica – ACTA Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Londrina, v.5, n.1, jan/mar.2011.
41. MCLEAN, E.; COGSWELL, M.; EGLI, I., *et al.* Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. **Public Health Nutr**, v. 12, n. 4, p. 444-454. 2009.
42. MUNAYCO, C. V.; Ulloa-Rea, M. E.; Medina-Osis, J., *et al.* Evaluación del impacto de los multimicronutrientes en polvo sobre la anemia infantil en tres regiones andinas del Perú. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**. v. 30, n. 2, p. 229-34, 2013.
43. MWANRI, L. Worsley, A.; Ryan, P.; Masika, J. Supplemental vitamin A improves anemia and growth in anemic school children in Tanzania. **The Journal of nutrition**, v. 130, n. 11, p. 2691-2696, 2000.
44. OLIVEIRA, C. S.; SAMPAIO, P.; MUNIZ, P. T., *et al.* Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children. **Public Health Nutr**, v. 19, n. 16, p. 3039-3047, 2016.
45. OSEI, A. K.; PANDEY, P.; SPIRO, D, *ET AL.* Adding multiple micronutrient powders to a homestead food production programme yields marginally

- significant benefit on anaemia reduction among young children in Nepal. **Maternal and Child Nutrition**, v. 1, n. 4, p. 188–202, 2015.
46. PAGANINI, D.; UYOGA, M. A.; ZIMMERMANN, M. B. Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. 494, 2016.
47. PEDRAZA, D. F. e QUEIROZ, D. Micronutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. **Journal of Human Growth and Development** , v. 21, n.1, p. 156-171, 2011.
48. RIBEIRO, R. P. P. Seleção de uma alimentação saudável. In: Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS, editors. Ciências Nutricionais. 2 ed. **São Paulo: Sarvier**; 2008. p. 21-52.
49. SALAM, R. A. *et al.* Effectiveness of Micronutrient Powders (MNP) in women and children. **BMC Public Health**. v. 13, n. 3, p. 2-9, 2013.
50. SARAIVA, B. C. A. *et al.* Iron deficiency and anemia are associated with low retinol levels in children aged 1 to 5 years. **JORNAL DE PEDIATRIA**, V. 90, N. 6, P. 593-599, 2014.
51. SERDULA, M. K.; LUNDEEN, E.; NICHOLS, E. K., *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**, v. 67, n. 7, p. 703-707, 2013.
52. ASSEMBLY, U. N. General. **United Nations millennium declaration. United Nations General Assembly**, 2000. Disponível em: <<http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.pdf>> Acesso em: 26 April 2017.

53. VIST, G. E.; SUCHDEV, P. S.; DE-REGIL, L. M., *et al.* Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2011.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* 2025: Anaemia Policy Brief. **Geneva: World Health Organization**, 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148556/1/WHO_NMH_NHD_14.4_eng.pdf?ua=1> Acesso em: 17 out 2016.
55. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) AND FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **Guidelines on food fortification with micronutrients**. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2006. Disponível em: <http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/111--guide_food_fortification_micronutrients.pdf>. Acesso em: 21 abril 2016
56. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *et al.* (a) **Guideline: use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by pregnant women**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/mpowders-infant-children-executivesummary.pdf>> Acesso em: 17 dez 2016.
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION GUIDELINE. (b) **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: World Health Organization; 2016.
58. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System**. Geneva, World Health Organization. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>>. Acesso em: 21 abril 2016.

59. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control - A guide for programme managers**, 2001. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf>. Acesso em: 20 março 2016.
60. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The global prevalence of anaemia in 2011**. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: <<http://www.who.int>> .Acessado em: 05 abril 2016.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand, 21-30 September 1998**. World Health Organization, 2004. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42716/1/9241546123.pdf>> Acesso em: 10 jan 2017.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Você decidirá se permite a participação dele (a) ou não. Por favor, leia cuidadosamente a este documento e fique à vontade para perguntar, em caso de dúvida.

ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA:

Título da Pesquisa: **“Eficácia da fortificação diária de micronutrientes Nutrisus na profilaxia e tratamento de anemia em lactentes e pré-escolares”**

Nome da Pesquisadora: Thaís Cristina da Costa Rocha

Endereço: Rua Manoel Torres nº 33, Coab 1, Sobral-CE

Telefone para contato: (86)98858-9429/ (86)99468-6030

E-mail: thaisinha.ibr@gmail.com

Nome do Orientador: Francisco Plácido Nogueira Arcanjo

Endereço: Alameda Amazonas, nº 120, Sobral-CE

Telefone para contato: (88) 8801-8801

E-mail: franciscoplacidoarcanjo@gmail.com

DESCRIÇÃO DA PESQUISA:

A anemia é a diminuição da quantidade de células vermelhas no sangue causada pela falta de ferro e outros micronutrientes na alimentação. No Brasil, 1 em cada 5 crianças apresentam anemia.

Quantas crianças irão participar?

160 crianças (com idades entre 1 e 3 anos) matriculadas na creche.

Como será feita a pesquisa?

Será feito um exame de sangue na criança. Poucos segundos após a coleta de sangue, já saberemos se a criança tem anemia ou não. As crianças que participarem do estudo poderão participar de um dos dois grupos abaixo:

- Grupo 1: receberá um sachê de 1g da fortificação junto com o almoço que é oferecido pela creche todos os dias durante 12 semanas.

- Grupo 2: fará apenas o exame de sangue e não receberá a fortificação. Mas caso seu filho(a) esteja com anemia, ele será tratado com uma medicação por um médico especialista.

A divisão destes grupos será feita por meio de sorteio. Após este prazo, serão realizadas as coletas de sangue novamente.

E se a criança apresentar algum efeito colateral?

O risco de a criança apresentar diarreia, vômitos ou outros efeitos colaterais utilizando esses sachês é muito pequeno. Mas em caso de alguma reação, você deverá procurar o setor de pediatria do Hospital UNIMED – Sobral (CE) onde daremos a você e a seu filho (a) toda a assistência necessária:

Endereço: Av. Dom José Tupinambá da Frota, 472 (Centro) - Sobral/CE.

Fone/ Fax: (88) 3677.5250

Ao término do estudo, as crianças que continuarem com anemia serão tratadas no Hospital UNIMED – Sobral (CE).

Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores nos telefones: Thaís Cristina da Costa Rocha: (86)98858-9429/ (86)99468-6030 e Francisco Plácido Nogueira Arcanjo: (88)8801-8801.

Quais crianças NÃO podem participar da pesquisa?

- Crianças com anemia falciforme, talassemia e hemocromatose: porque só devem receber os suplementos de ferro indicados pelo médico/pediatra que o acompanha.

- Crianças que estejam usando suplemento de ferro em casa.

Você tem liberdade de se recusar a participar da pesquisa neste momento ou em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para você. Não será cobrado nenhum tipo de taxa para a participação. Após estes esclarecimentos, se permitir que seu filho (a) participe da pesquisa, pedimos que preencha e assine o termo abaixo.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, de livre e espontânea vontade, declaro que recebi cópia este documento e autorizo a participação de meu filho (a) na pesquisa. Sei que meu filho (a) poderá receber em uma das refeições oferecidas pela creche, o sachê de micronutrientes em pó para a prevenção e o controle da anemia e de outras deficiências nutricionais ou então uma dose de ferro semanal. Afirmo que a criança não possui as doenças anemia falciforme, talassemia e hemocromatose e que não está tomando em casa nenhum suplemento de ferro.

Nome da criança - participante da Pesquisa

Assinatura do pai/ responsável

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE. Fone: (85) 3366-8344/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

ORIGINAL STUDY

Submitted to **Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health**

Title: Micronutrient fortification at child care centers reduces anemia in young children

Running head: Micronutrient fortification

Manuscript details

Word count for abstract: 257

Word count for entire manuscript: 2495

Figures: 1

Tables: 3

ORIGINAL STUDY

MICRONUTRIENT FORTIFICATION AT CHILD CARE CENTERS REDUCES ANEMIA IN YOUNG CHILDREN

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of NutriSUS micronutrient fortification in children aged 12 to 36 months for prophylaxis and treatment of iron deficiency anemia.

Methods: A randomized clinical trial was carried out in a municipal nursery, located in the urban perimeter of the municipality of Sobral, Ceará, in northeastern Brazil. A total of 130 children were studied per 12-week period. The children were allocated into two groups by means of room randomization: NutriSUS micronutrient fortification (Group A) and control (Group B). The primary outcome variables were changes in hemoglobin concentration and in the prevalence of anemia. Two biochemical evaluations were performed to determine hemoglobin concentrations before and after the intervention. **Results:** For group A, the hemoglobin concentration was 11.4 ± 1.01 g / dL at baseline and 11.9 ± 0.90 g / dL after the intervention, $p = 0.006$; 15 of the 20 participants who were anemic at the start of the study had normal Hb levels after the intervention. Number needed to treat (NNT) = 2. In group B, mean baseline hemoglobin was 11.9 ± 0.89 g / dL at the baseline baseline, and 12.2 ± 0.92 g / dL after the intervention , $P = 0.58$; 4 of the 5 participants with anemia at baseline remained anemic after the intervention. **Conclusions:** In our study, NutriSUS micronutrient fortification provided a beneficial effect on Hb values, reducing the prevalence of anemia. However, additional studies are needed to confirm the efficacy of this intervention in populations on a larger scale.

Key words: Anemia. Iron deficiency. Micronutrients. Infant food.

Introduction

Anemia is still a serious public health problem in developing countries [1,2]. Young children are commonly affected due to their high iron demands of rapid growth, and inadequate dietary iron, which may compromise the body's iron reserves [3,4]. This in turn may lead to a reduction in cognitive performance, a decrease in physical endurance and increased risk of infant mortality due to depletion of the immune system and greater likelihood of contracting infectious diseases [5-7].

For the year 2011, it was estimated that 273.2 million (42.6%) children aged 6 to 59 months were anemic; while in the region of the Americas, anemia affected 22.3% (17.1 million) of children the same age [8]; in Brazil, the prevalence of children with anemia was 20.9% [9].

Public health strategies have been applied at the most different levels; food fortification is the most cost-effective strategy for controlling anemia because it has low investment and does not require severe dietary changes [10-12]. However, implementation barriers may reduce the effectiveness and impact of these strategies. Multiple micronutrient powders (MNP) have been developed as an alternative method to provide micronutrients to these populations; these powders come in single-dose packets of vitamins and minerals in powder form that can be sprinkled onto any ready to eat semi-solid food [13-15].

Based on this global strategy, the Brazilian Ministry of Health, in 2015, implemented a national feeding program using MNP provided in sachets [16,17]. The program includes all children aged between 6 and 48 who are registered at day care centers participating in the Health at School Program, created in 2007 to develop an intersectoral policy between Health and Education, designed to improve the quality of the children's diet by providing the minimum intake of each micronutrient that is recommended for this age group [18].

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of NutriSUS micronutrient fortification, in infants aged 12-36 months, for the prophylaxis and treatment of iron deficiency anemia (IDA).

Methods

This cluster-randomized clinical trial study was conducted in the municipality of Sobral, in the northeast of Brazil, between August and November 2016. The study population comprised of infants aged 12-36 months, from child care centers located within the urban perimeter of the municipality.

An allocation code was generated using a random number table to select a public day care center from eight public child care centers, located without urban perimeter in the city of Sobral-CE.

As a group of participants, group of interventions (group A) submitted to micronutrient fortification. NutriSus and a control group (group B), who are not treated with the intervention.

All children in the day care center between 12 and 36 months were invited to participate in the study. Exclusion criteria have a refusal of parents to participate and as children are already using iron supplementation.

Intervention

In this study, as children of group A received NutriSUS micronutrient sachets containing 1 g of micronutrients powder (individual dose) (Table 1). The contents of the sachet were added daily and individually without children's lunch (on semi-solid foods) from Monday to Friday (a total of 60 sachets). The intervention period was 12 weeks, starting and ending on the same date for both groups.

[Table 1 about here]

Primary outcomes and other variables

The study included 2 primary outcome variables: 1) change in hemoglobin (Hb) concentration measured in g/dL; and 2) anemia prevalence before and after intervention. Hb concentration <11.0 g/dL was used as cutoff point to define anemia [19].

According to information provided by parents, a standardized data sheet was filled in containing information on (other study variables): age, gender, mother's schooling, and family income.

Sample size

Anemia prevalence in the study population was estimated at 40 %. To achieve a reduction in global anemia prevalence of 30%, with 80 % power, 2-sided, type I error of 5 %, accounting for 10 % losses to follow-up, each group required a minimum of 60 participants [20].

Data collection

Two biochemical evaluations were performed, to determine Hb concentrations, before and after intervention. Hb concentrations were promptly analyzed with a portable HemoCue B-hemoglobin photometer (Hb 301 - HemoCue AB, Ängelholm, Sweden) by technician. Finger prick capillary blood was collected under aseptic conditions using Carelet® Safety Lancets (Facet Technologies, Atlanta, GA, USA). Members of the study team who collected outcome data were blinded to the different interventions.

Data analyses

At baseline, to identify statistical significance between the groups, we used an unpaired t-test for mean Hb concentration and age, and Fisher's exact test for gender, mother's schooling, and family income.

To compare means we used, the paired student's t-test to assess the difference in Hb concentration within the groups, and Fisher's exact test to assess the difference between good and bad outcomes (absence or presence of anemia). Data had normal distribution. The statistical software package SPSS for Windows, version 17.0, was used for all analyses (SPSS Inc., Chicago, IL). The limit for statistical significance was set at $p=0.05$. Analyses were by intention to treat.

This study was approved by the Ethics Committee for Research at the Federal University of Ceará following the ethical principles established by the National Health Council Resolution #466/2012, with necessary prior written consent from school directors and parents/guardians. Medical support was available upon request. After intervention, anemic children were referred for treatment.

Results

At baseline, 22 students were excluded before blood analysis, nine from group A and thirteen from group B. In group A, four infants' parents refused participation in the study, and five infants were already using iron supplementation; in group B, five infants' parents refused participation and eight were using iron supplementation, and therefore were excluded from the study.

Before second biochemical evaluation (at the end of the intervention), there were two dropouts from group A (1 absentee, 1 non-compliant); and in group B there were five dropouts (1 left center, 4 absentee), these participants were consequently excluded from the study (Figure 1).

[Figure 1 about here]

At baseline, mean Hb concentration and the other study variables were analyzed: age, gender, mother's schooling, and family income. There were no statistically significant differences between the two groups for age, gender, mother's schooling, and family income. Mean age (in months) for group A was 22.5 ± 7.07 and 23.01 ± 6.67 in group B, $p=0.68$; in group A, 32 participants were male and 35 were female, in group B 34 were male and 29 were female, $p=0.86$; most of the infant's mothers had up to 9 years of formal schooling, 49/67 in group A and 43/63 in group B, $p=0.57$; 74.6% of the participants had a family income up to 300USD in group A and 61.9% in group B, $p= .13$. However, there was a significant difference between the groups for mean Hb values; mean Hb for group A was 11.4 ± 1.01 g/dL, and 11.9 ± 0.89 g/dL for group B, $p= .004$ (Table 2).

[Table 2 about here]

In Group A, mean Hb concentration before intervention was 11.4 ± 1.01 g/dL, this value increased to 11.9 ± 0.90 g/dL after intervention, $p= .006$; anemia prevalence

was 20 out of 67 (29.9%) at baseline, and 5 out of 67 (7.5%) at the end of the intervention, $p = .002$. In the control group (Group B), mean baseline Hb concentration was 11.9 ± 0.89 g/dL, after intervention mean Hb concentration increased to 12.2 ± 0.92 g/dL, $p = .058$; and anemia prevalence was 5 out of 63 (7.9%) at baseline, and 4 out of 63 (6.3%) at the end of the study, without statistical significance, $p > 0.99$ (Table 3).

[Table 3 about here]

In this study the following indicators were compared: intervention versus control, for a favorable or adverse outcome (absence of anemia versus anemia). At the endpoint, adverse outcome was present in 80% of control subjects and 25% of experimental subjects. The difference, the Reduction of Absolute Risk (RAR), was 55%. The 95 % confidence interval for this difference ranged from 15.1 % to 94.9 %. The Number Needed to Treat (NNT) was 2. This means that one in every 2 infants benefited from the intervention. The 95 % confidence interval for the NNT ranged from 1.1 to 6.6. Measurements of efficacy were: Relative Risk (RR) = 0.31 and Relative Risk Reduction (RRR) = 0.69.

Discussion

Main findings of this study

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of NutriSUS micronutrient fortification, in infants aged 12-36 months, for the prophylaxis and treatment of IDA, according to Hb concentration. At baseline, there were no statistically significant differences between the groups for age, gender, mother's schooling, and family income; however, there were more anemic participants in group A, 29.9 versus 7.9%.

At the end of the intervention, in the intergroup and intragroup comparisons, the following were observed:

- a) In the NutriSUS micronutrient sachet group -

- there was a significant increase in mean Hb concentration (0.5 g/dL);
- there was a significant decrease in anemia prevalence (from 29.9 to 7.5%);
- 15 out of 20 participants who were anemic at baseline had normal Hb levels after intervention (≥ 11.0 g/dL);
- there was a significant NNT of 2.

b) In the control (no intervention) group -

- there was a non-significant increase in mean Hb concentration (0.3 g/dL);
- there was little change in anemia prevalence rates (from 7.9 to 6.3%);
- 4 out of 5 participants who were anemic at baseline remained anemic after intervention.

What we already know

A call was made at a United Nations summit in 2000 by The Millennium Development Goals to improve infant nutrition [21]. Moreover, in the 2011 UNICEF-CDC global assessment of home fortification interventions, the researchers pointed out that home fortification interventions, especially those with MNP, may be used in low- and middle-income countries to tackle the widespread problems of micronutrient deficiencies and stunting [22]. Also, a WHO guideline published in 2013 recommended the use of multi-micronutrients for infants and young children aged 6–23 months and children aged 2–12 years [13].

Other studies have been performed with micronutrient sachets, with similar designs, in order to develop innovative strategies for the prophylaxis and treatment of IDA in developing countries. In cross-sectional representative cluster surveys conducted by Serdula et al. (2013) [23], in the Kyrgyz Republic with 1 112 infants aged 6-24 months in 2008 and 2010, the researchers reported that one year after the introduction of home fortification with MNP, there was a significant reduction in iron deficiency (ID) (77.3 versus 63.7%), and IDA (45.5 versus 33.4%). In another study conducted by Hirve et al. (2013) [24] that assessed the effectiveness of MNP

supplementation in reducing anemia in children aged 6-72 months in Maharashtra, India; sixty sachets of MNP were administered during a 4-month period to 17,124 children, proportioning a significant reduction in anemia in both boys and girls, from 50 to 33% and 47.4 to 34.2%, respectively. Munayco et al. (2013) [25], in a study to determine the impact of multi-micronutrient supplementation on anemia in children aged 6 to 35 months, during a period of 12 months, in three Andean regions of Peru, witnessed a significant reduction in the prevalence of anemia, from 70.2 to 36.6%.

Other studies with MNP have also been conducted in Brazil. Cardoso et al. (2016) [26] in a multi-center pragmatic controlled trial carried out in primary health centers, provided MNP sachets to 462 infants aged 6 to 8 months, during a period of 2 months (60 sachets) and compared them to control (n=521); the authors concluded that MNP effectively reduced anemia, and improved growth and micronutrient status. In another, a pragmatic controlled trial was conducted by Oliveria et al. (2016) [27] to evaluate the effect of home fortification with MNP on anemia and micronutrient status of Amazonian children aged 6 to 8 months; the researchers witnessed that although daily supplementation with MNP did not effectively reduce anemia among young Amazonian children, it did have a significant impact on ID, with improvements in iron status and vitamin A deficiencies, when compared to control.

Furthermore, in a review of randomized and quasi-randomized trials with either individual or cluster randomization, with infants under the age of two years (at the time of intervention), comparing MNP (formulated with at least iron, zinc and vitamin A) with placebo, conducted in low income countries, the researchers concluded that home fortification of foods with MNP is effective in the reduction of anemia and ID in infants aged six to 23 months [28]. Salam et al. (2012) [29] systematically reviewed literature published up to November 2012, to identify the effectiveness of MNP in women and children; the researchers reported that MNP significantly reduced the prevalence of anemia, IDA, and retinol deficiency, as well as significantly improving Hb levels; however, the authors also witnessed increased diarrhea, recommending careful consideration before implementing the intervention at scale.

In our study, the percentage of side effects found in the intervention group was less than 1%, reinforcing the statement from the Ministry of Health, which affirms that the product (NutriSUS micronutrient fortification) is well tolerated and with rare cases

diarrhea, vomiting and hard stools [17]. Nevertheless, in a review focused on the on the effects of MNP on the gut microbiome, researchers concluded that although iron-containing MNP are highly effective in reducing IDA, they may increase gastrointestinal morbidity in infants, recommending the need for further studies to find safer formulations [30].

Limitations of this study

Regarding the present study, some limitations need to be acknowledged and addressed. Many confounding factors may affect the outcome of Hb concentrations and anemia prevalence, such as illness, inadequate dietary patterns, periods of rapid growth, etc. Another important fact is that the period of intervention was short, a longer period of time may have presented more conclusive results; furthermore, the intervention was limited to school days (excluding weekends and holidays), in other words the intervention suffered constant interruptions. Another possible limitation is that this study depended exclusively on Hb concentrations to measure outcomes, without serum ferritin levels or soluble transferrin receptors, which measure iron stores in the organism. However, the inclusion of these measurements would have implied operational difficulties and possibly a lower number of participants in the study. Nevertheless, despite these limitations our study was able to identify significant differences between the intervention and control groups.

What this study adds

This intervention significantly increased mean Hb concentration in a moderately anemic population of infants in the northeast of Brazil (where anemia prevalence is usually high), with a significant decrease in anemia prevalence; most importantly, most of the participants who were anemic at baseline had normal Hb levels after intervention.

Despite different strategies to reduce ID in developing low- and middle-income countries, it is still the most common cause of anemia worldwide [1,2]. In addition, if IDA is left untreated, it can cause irreversible sequels especially in this age group. In view of this, there is an important and urgent need to find effective and innovative low-cost strategies for the prophylaxis and treatment of IDA. In our study, MNP

provided a beneficial effect on Hb values, and reduced the prevalence of anemia. However, further studies are necessary to confirm the effectiveness of this intervention in populations on a larger scale.

References

1. Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr.* 2004;134:2678-84.
2. McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401.
3. International Nutrition Foundation and Micronutrient Initiative UNICEF/UNU/WHO/MI Technical workshop. Preventing iron deficiency in women and children: background and consensus on key technical issues and resources for advocacy, planning and implementing national programmes. New York: INF; 1998.
4. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R, editors. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: WHO and FAO; 2006.
5. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:1-11.
6. Gera T, Sachdev HP, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical performance in children and adolescents: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2007;44:15-24.
7. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration, Kassebaum N, Kyu HH, et al. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA Pediatr.* 2017 Apr 3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0250.
8. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: WHO; 2015.

9. Brazil. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: Dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Série G. Estatística e Informação em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
10. Beal T, Massiot E, Arsenault JE, et al. Global trends in dietary micronutrient supplies and estimated prevalence of inadequate intakes. *PLoS One*. 2017;12:e0175554. doi: 10.1371/journal.pone.0175554.
11. World Health Organization Guidelines. Fortification of maize flour and corn meal with vitamins and minerals. Geneva: World Health Organization; 2016.
12. Arcanjo FPN, Santos PR, Arcanjo CP, et al. Use of iron-fortified rice reduces anemia in infants. *J Trop Pediatr*. 2012;58:475-80. doi: 10.1093/tropej/fms021.
13. 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: World Health Organization; 2016.
14. The Home Fortification Technical Advisory Group. Home fortification with micronutrient powders (MNP). Basel: Sight and Life; 2011.
15. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, et al. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD008959. doi: 10.1002/14651858.CD008959.pub2.
16. Brasil. Ministério da Saúde. NutriSUS: caderno de orientações. Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
17. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. NutriSUS: guia de evidências. Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
18. Brasil. Ministério da Saúde - Departamento de Atenção Básica. Programa Saúde na Escola (PSE) [Internet]. 2007 [cited 24 April 2017]. Available from: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/pse.php>
19. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.

20. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample Size Determination in Health Studies: A Practical Manual*. Geneva: World Health Organization; 1991.
21. United Nations General Assembly. Session 55, Resolution 2. United Nations Millennium Declaration [Internet]. 2000 [cited 26 April 2017]. Available from: <http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.pdf>
22. Jefferds ME, Irizarry L, Timmer A, et al. UNICEF-CDC global assessment of home fortification interventions 2011: current status, new directions, and implications for policy and programmatic guidance. *Food Nutr Bull* 2013;34:434-43.
23. Serdula MK, Lundeen E, Nichols EK, 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;67:703-7. doi: 10.1038/ejcn.2013.67.
24. Hirve S, Martini E, Juvekar SK, et al. Delivering Sprinkles Plus through the Integrated Child Development Services (ICDS) to reduce anemia in pre-school children in India. *Indian J Pediatr* 2013;80:990-5. doi: 10.1007/s12098-013-1063-2.
25. Munayco CV, Ulloa-Rea ME, Medina-Osis J, et al. [Evaluation of the impact of multiple micronutrient powders on children anemia in three Andean regions in Peru] [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2013;30:229-34.
26. Cardoso MA, Augusto RA, Bortolini GA, et al. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0151097.
27. Oliveira CS, Sampaio P, Muniz PT, et al. Multiple micronutrients in powder delivered through primary health care reduce iron and vitamin A deficiencies in young Amazonian children. *Public Health Nutr* 2016;19:3039-47. doi: 10.1017/S1368980016001294.
28. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age (Review). *Evid Based Child Health* 2013;8:112-201. doi: 10.1002/ebch.1895.

29. Salam RA, MacPhail C, Das JK, et al. Effectiveness of Micronutrient Powders (MNP) in women and children. *BMC Public Health* 2013;13:S22. doi: 10.1186/1471-2458-13-S3-S22.
30. Paganini D, Uyoga MA, Zimmermann MB Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea. *Nutrients* 2016;8.pii:E494. doi: 10.3390/nu8080494.

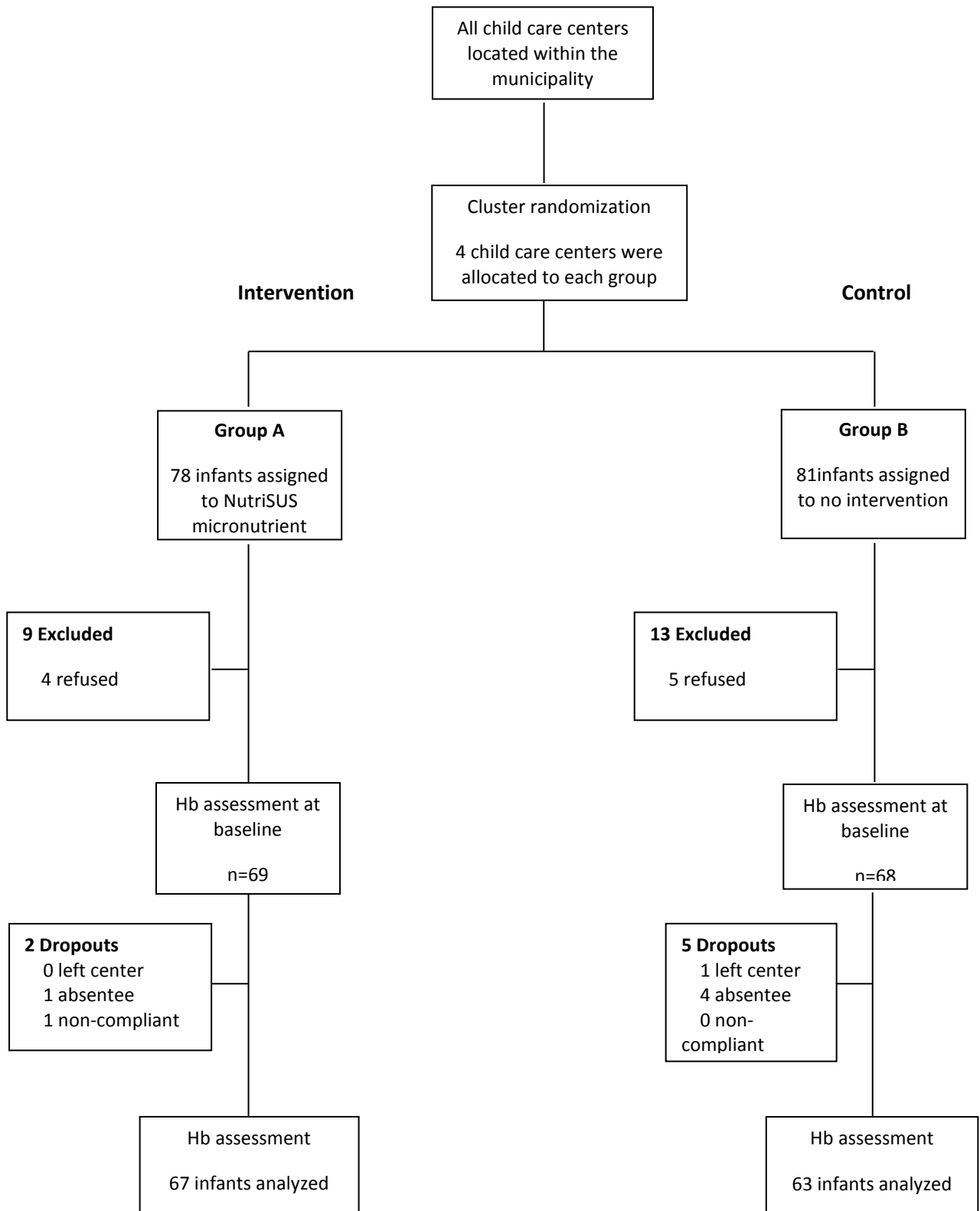


Figure 1: Study Profile

Table 1. Composition of the NutriSUS single-dose micronutrient sachets

Composition	Dose
Vitamin A (RE)	400 mcg
Vitamin D	5 mcg
Vitamin E (TE)	5 mg
Vitamin C	30 mg
Vitamin B1	0.5 mg
Vitamin B2	0.5 mg
Vitamin B6	0.5 mg
Vitamin B12	0.9 mcg
Niacin	6 mg
Folic acid	150 mcg
Iron	10 mg
Zinc	4.1 mg
Copper	0.56 mg
Selenium	17 mcg
Iodine	90 mcg

Source: The Home Fortification Technical Advisory Group [14]

Table 2. Baseline characteristics of study participants, by intervention group

Variables	Group A	Group B	p-value
	(n=67)	(n=63)	
Mean age (months) \pm SD	22.5 \pm 7.07	23.01 \pm 6.67	.68 ^a
Gender M:F	32:35	34:29	.86 ^b
Mother with \leq 9y schooling	49	43	.57 ^b
Family income \leq 300USD	50	39	.13 ^b
Hemoglobin (g/dL)	11.4 \pm 1.01	11.9 \pm 0.89	.004 ^a

All numbers are absolute

SD standard deviation

M: F male: female

^a based on unpaired student t-test

^b based on Fisher's exact test (two-tailed)

Table 3. Effect of NutriSUS micronutrient sachets and control on hemoglobin levels, and anemia prevalence before and after intervention

Variables	Group A - Intervention (n=67)			Group B - Control (n=63)		
	Before	After	p-value	Before	After	p-value
Hb (g/dL) <i>Mean±SD</i>	11.4±1.01	11.9±0.90	.006 ^a	11.9±0.89	12.2±0.92	.058 ^a
CI	11.20, 11.66	11.66, 12.12		11.70, 12.15	12.01, 12.46	
Anemia ^b	20 (29.9)	5 (7.5)	.002 ^c	5 (7.9)	4 (6.3)	>.99 ^c

All numbers are absolute except numbers in brackets, which represent percentages

Hb Hemoglobin

SD standard deviation

CI 95% Confidence interval

Anemia prevalence after intervention: Group A *versus* Group B $p > .99$ (Fisher's exact test)

^a based on paired Student's *t*-tests

^b anemia defined as Hb concentration <11.0 g/dL

^c based on Fisher's exact test