

Growth in non-anemic infants supplemented with different prophylactic iron doses

Crescimento de lactentes não-anêmicos suplementados com diferentes doses profiláticas de ferro

Danielle G. da Silva¹, Sylvia do C. C. Franceschini², Dirce M. Sigulem³

Resumo

Objetivo: Comparar os efeitos de diferentes doses profiláticas de ferro sobre o crescimento e estado nutricional de lactentes não-anêmicos.

Métodos: Estudo do tipo prospectivo e randomizado. Lactentes de 5,0 a 6,9 meses de vida que atenderam aos critérios de inclusão e apresentaram hemoglobina capilar ≥ 11 g/dL foram alocados randomicamente em três grupos com doses profiláticas de suplemento de ferro (sulfato ferroso) de 1 mg/kg/dia ($n = 39$), 2 mg/kg/dia ($n = 36$) e 25 mg/semana ($n = 39$). A suplementação durou 16 semanas. Foram avaliados peso e comprimento. O estado nutricional foi avaliado por meio dos escores z do peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento com base na referência da Organização Mundial da Saúde (2006). Os dados de morbidade foram obtidos durante as visitas mensais.

Resultados: Antes da suplementação, os grupos apresentaram similar estado nutricional. Não houve diferença entre os grupos na ingestão diária de nutrientes. Durante o estudo, o ganho de peso, o ganho de comprimento e os incrementos nos índices antropométricos não diferiram estatisticamente entre os grupos suplementados. A ocorrência e duração dos episódios de morbidade não diferiram estatisticamente entre os grupos. De modo geral, observaram-se melhorias nos índices peso/idade e peso/comprimento na população estudada, porém o comprimento/idade não apresentou diferenças antes e após a suplementação.

Conclusão: As diferentes doses profiláticas de ferro não exerceram efeito diferenciado sobre o crescimento e estado nutricional dos lactentes não-anêmicos.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4):365-372: Crescimento, ferro, administração e dosagem, lactente, anemia ferropriva, morbidade.

Abstract

Objective: To compare the effects of different prophylactic iron doses on the growth and nutritional status of non-anemic infants.

Methods: Prospective randomized study. Infants aged 5.0 to 6.9 months who met the inclusion criteria and showed capillary hemoglobin ≥ 11 g/dL were randomly allocated into three groups who received the following prophylactic doses of iron supplement (ferrous sulfate): 1 mg/kg/day ($n = 39$); 2 mg/kg/day ($n = 36$); and 25 mg/week ($n = 39$). This supplementation was given during 16 weeks. Both weight and length were measured. The nutritional status was evaluated by comparing z scores for weight/age, length/age and weight/length based on the World Health Organization (2006) references. Morbidity information was collected during monthly visits.

Results: The groups showed similar nutritional status before supplementation. There were no differences in daily nutrient intake among groups. During the study, weight and length gain, and increments in anthropometric indices did not differ statistically among supplemented groups either. The occurrence and duration of morbidity episodes did not differ statistically among groups. In general, improvements were observed in both weight/age and weight/length indices in the population under study, whereas length/age showed no differences before and after supplementation.

Conclusion: Different prophylactic iron doses had no different effects on the growth and nutritional status of non-anemic infants.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4):365-372: Growth, iron, administration and dosage, infant, iron deficiency anemia, morbidity.

Introdução

A anemia por deficiência de ferro é uma carência nutricional de grande prevalência em diversas populações do mundo.

As crianças nos 2 primeiros anos de vida são consideradas grupos de risco¹. Os principais prejuízos associados à presença da anemia na infância são os déficits, provavelmente

1. Mestre. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.
2. Doutora. Docente, Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG.
3. Doutora. Docente, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.

Fontes de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Silva DG, Franceschini SC, Sigulem DM. Growth in non-anemic infants supplemented with different prophylactic iron doses. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):365-372.

Artigo submetido em 16.07.07, aceito em 19.05.08.

doi:10.2223/JPED.1817

irreversíveis, no desenvolvimento mental e psicomotor². Contudo, também são citados efeitos como alterações comportamentais², diminuição da resistência às infecções³ e desaceleração dos processos de crescimento⁴.

A suplementação medicamentosa com ferro é uma indispensável estratégia de prevenção da anemia em áreas onde a prevalência é alta⁵. Na literatura, são apresentadas diversas propostas de dosagens profiláticas de ferro para prevenção da anemia nos primeiros anos de vida, tais como a da Organização Mundial da Saúde¹, de comitês de pediatria^{6,7} e propostas específicas de órgãos oficiais de países, como o Ministério da Saúde do Brasil⁸. Os reais benefícios e prejuízos da utilização destas diferentes dosagens profiláticas de ferro têm sido pouco investigados. Além disso, raros estudos avaliaram os efeitos destas dosagens em grupos específicos, como lactentes não-anêmicos ou sem deficiência de ferro.

O ferro é um nutriente essencial para o funcionamento de diversos processos bioquímicos, como reação de transferência de elétrons, regulação do crescimento celular e diferenciação, dentre outros. Por outro lado, é também um potente pró-oxidante celular, de modo que seu excesso pode ser prejudicial aos diversos processos celulares⁹. Há controvérsias sobre os efeitos da suplementação com ferro no crescimento de lactentes. Estudos verificaram desde ausência de efeitos^{10,11} até benefícios^{12,13} ou prejuízos^{14,15}. O possível efeito da suplementação com ferro sobre o crescimento pode ser decorrente das alterações causadas no sistema imune, que repercutem no aumento ou diminuição do risco de morbidade. Contudo, não é consensual a associação da suplementação com ferro com a incidência de morbidade em crianças^{3,16,17}.

Discute-se que o crescimento de crianças com anemia parece responder mais positivamente à suplementação com ferro. No entanto, os efeitos sobre o crescimento de crianças não-anêmicas ou sem deficiência de ferro permanecem inconclusivos¹⁸. Os riscos e benefícios da suplementação com ferro parecem variar em função dos níveis iniciais da hemoglobina e dos indicadores do estado nutricional de ferro utilizados. Os efeitos benéficos da suplementação com ferro têm sido comprovados principalmente entre crianças anêmicas⁹.

É reconhecido que a suplementação universal com dosagens profiláticas de ferro pode atingir grande número de lactentes não-anêmicos. No entanto, ainda existem amplas divergências quanto aos seus efeitos sobre o crescimento. Desta forma, este estudo teve como propósito comparar os efeitos de diferentes dosagens profiláticas de ferro (administração diária e semanal) sobre o crescimento e estado nutricional de lactentes não-anêmicos.

Métodos

Estudo de intervenção profilática, prospectivo e randomizado, desenvolvido com lactentes residentes no município de Viçosa (MG). A coleta de dados foi realizada no período de abril de 2005 a outubro de 2006.

Para identificação dos participantes, foram utilizados os dados da Declaração de Nascidos Vivos. Para investigação dos critérios de inclusão, foram visitadas crianças nascidas no município de Viçosa de outubro de 2004 a novembro de 2005, sendo entrevistados os pais que demonstraram interesse em participar do estudo. Os critérios de inclusão do estudo foram: (1) idade de 5,0 a 6,9 meses; (2) residentes na zona urbana do município; (3) nascidos de parto único e a termo; (4) peso ao nascer ≥ 2.500 g; (5) idade materna > 19 anos; (6) ausência de intercorrências neonatais, de anomalias congênitas e de doenças crônicas; (7) sem uso prévio de suplementos com ferro; (8) aleitamento materno não-exclusivo; e (9) hemoglobina capilar ≥ 11 g/dL, ou seja, não-anêmicos.

Na fase de triagem, dosou-se a hemoglobina capilar de 213 lactentes que atenderam aos oito primeiros critérios de inclusão. Os 78 lactentes diagnosticados com anemia (hemoglobina < 11 g/dL) (36,6%) foram encaminhados para tratamento e excluídos do estudo, enquanto 135 lactentes sem anemia (hemoglobina ≥ 11 g/dL) (63,4%) foram randomicamente incluídos nos três grupos de intervenção profilática com suplementos de ferro.

O grupo I (n = 51) foi orientado para receber 1 mg de ferro elementar/kg/dia, que é a recomendação da Academia Americana de Pediatria⁶ e da Sociedade Brasileira de Pediatria⁷. O grupo II (n = 42) recebeu 2 mg/kg/dia, recomendação da Organização Mundial da Saúde¹. O grupo III (n = 42) recebeu 25 mg/semana, recomendação do Ministério da Saúde do Brasil⁸. O período de suplementação totalizou 16 semanas.

O cálculo amostral foi realizado para atender ao objetivo principal do estudo (comparação dos níveis hematológicos), e não ao objetivo apresentado no presente artigo.

Como suplemento, foi utilizado o sulfato ferroso, em gotas, contendo 25 mg de ferro elementar por mL do produto. Os pais dos participantes receberam gratuitamente os suplementos, sendo orientados sobre sua administração. Recomendou-se o oferecimento do suplemento 1 hora antes do almoço. O monitoramento da suplementação foi realizado durante quatro visitas domiciliares mensais. Com base no princípio da "intenção de tratar", todos os participantes foram incluídos nas análises, independentemente de adesão.

Para admissão no estudo, um formulário contendo informações sobre a criança (condições de nascimento, condições socioeconômicas e história de aleitamento materno) foi aplicado aos pais. O tempo de aleitamento materno exclusivo foi definido como a idade (dias) até quando a criança ingeriu apenas leite materno, sem água ou chás. O tempo de aleitamento materno predominante foi definido como a idade até quando a criança se alimentou predominantemente de leite materno, mas já ingeria água, chás ou suco de frutas¹⁹.

Durante o período da intervenção, a ingestão alimentar foi avaliada por meio do método do recordatório de 24 horas, aplicado no segundo e quarto meses de suplementação. Foram calculadas as médias das duas avaliações. O volume

de leite materno ingerido foi calculado por meio da fórmula proposta por Drewett et al.²⁰, que estima o volume de leite com base no número de mamadas por dia e na idade da criança. O *software* Diet Pró foi utilizado para cálculo dos nutrientes. O ferro biodisponível foi calculado segundo proposta de Monsen et al.²¹.

As medidas antropométricas, de peso e comprimento foram aferidas no início e final do período de suplementação. Para aferição do peso, utilizou-se balança eletrônica com capacidade de 15 kg e precisão de 15 g, ao passo que, para o comprimento, utilizou-se régua antropométrica horizontal com amplitude de 1,5 m e subdivisão de 0,1 cm. A análise do estado nutricional foi realizada por meio dos escores z dos índices peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento, segundo a referência da Organização Mundial da Saúde (2006)²². O estado nutricional foi calculado utilizando o *software* WHO Antho 2005, versão beta 2006.

Os dados de morbidade foram obtidos durante quatro visitas domiciliares mensais, por meio de entrevistas com os responsáveis pela criança. Investigou-se a ocorrência de morbidade nos últimos 15 dias antecedentes, assim como a duração dos episódios de diarreia, febre, tosse, coriza ou congestão nasal, "chiado no peito" ou sibilância. A diarreia foi definida baseando-se na presença de três ou mais evacuações de consistência pastosa ao dia. A febre foi identificada com base na percepção da mãe sobre a elevação da temperatura da criança. A tosse, coriza, congestão nasal e sibilância foram questionadas, pois são sintomas indicativos de infecções respiratórias.

Amostras de sangue capilar foram coletadas por meio de punção do calcanhar durante a fase de triagem do estudo para dosagem de hemoglobina. O sangue foi coletado em microcubeta, utilizando fotômetro portátil HemoCue para determinação da hemoglobina. O ponto de corte adotado no diagnóstico da anemia foi de 11 g/dL¹. No final do estudo, amostras de sangue venoso foram coletadas em ambiente laboratorial de análises clínicas do município para avaliação dos parâmetros laboratoriais de ferro (dados não apresentados).

Todas as informações obtidas durante as visitas domiciliares, incluindo as medidas antropométricas, foram coletadas por único investigador responsável pela pesquisa, o qual foi auxiliado por acadêmicos do curso de nutrição devidamente treinados. Os pais dos participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. Os procedimentos adotados no estudo foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e Universidade Federal de Viçosa.

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS para Windows, versão 10.0.1. Utilizou-se o teste do qui-quadrado ou teste de Fisher para comparação das proporções. O teste *t* pareado foi usado para comparação dos dados antropométricos antes e após a suplementação. As variáveis contínuas paramétricas foram comparadas entre os grupos

por meio da análise de variância e do teste de comparações múltiplas de Bonferroni. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação entre os grupos das variáveis contínuas não-paramétricas. O nível de significância estatística adotado em todas as análises foi de 5%, ou $p < 0,05$.

Resultados

No estudo, foram incluídos 135 lactentes ($n = 51$ no grupo I, $n = 42$ no grupo II e $n = 42$ no grupo III), sendo que 114 destes completaram a intervenção e 21 constituíram as perdas de seguimento. Os motivos das perdas foram: desistência ($n = 7$); intolerância ao suplemento ($n = 6$); não adesão, ou seja, não oferecimento do suplemento até a primeira visita após a recomendação do uso ($n = 4$); mudança de município ($n = 2$); e diagnóstico de anemia obtido durante o estudo por meio de exame solicitado por médicos ($n = 2$). A perda amostral não diferiu estatisticamente entre os grupos estudados ($n = 12$ no grupo I, $n = 6$ no grupo II e $n = 3$ no grupo III) ($p = 0,091$).

Os grupos suplementados não diferiram em relação às características avaliadas na admissão. Além disso, não houve diferenças estatísticas nas ingestões diárias de energia e de nutrientes durante o período de suplementação (Tabela 1).

Antes da suplementação, os déficits do estado nutricional (< -2 escore z) na população total eram de 4,4% ($n = 5$) para o peso/idade, 2,6% ($n = 3$) para comprimento/idade e 5,3% ($n = 6$) para peso/comprimento. No final da suplementação, a população apresentou déficits de 2,6% ($n = 3$) no peso/idade, 3,5% ($n = 4$) no comprimento/idade e 3,5% ($n = 4$) no peso/comprimento. Ao comparar as médias dos índices antropométricos dos lactentes, antes e após a suplementação, observou-se aumento significativo no peso/idade (média inicial = $0,06 \pm 1,07$ versus média final = $0,15 \pm 1,15$; $p = 0,029$) e no peso/comprimento (média inicial = $0,05 \pm 1,08$ versus média final = $0,18 \pm 1,15$; $p = 0,017$), exceto para o índice comprimento/idade, que não apresentou mudança estatisticamente significativa (média inicial = $0,15 \pm 1,07$ versus média final = $0,11 \pm 1,09$; $p = 0,297$).

Os valores iniciais de peso, comprimento e índices peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento não diferiram estatisticamente entre os grupos. Após o período de suplementação, observou-se ganhos de peso de 1,20, 1,26 e 1,37 kg e ganhos de comprimento de 5,15, 5,22, 5,61 cm nos grupos I, II e III (valores de $p > 0,05$), respectivamente. Nos grupos avaliados, as médias finais dos índices antropométricos não diferiram das médias iniciais, exceto para peso/idade do grupo III e peso/comprimento do grupo II, que aumentaram significativamente. Durante o período de estudo, o ganho de peso, o ganho de comprimento e os incrementos nos índices antropométricos não diferiram estatisticamente entre os grupos (Tabela 2).

Os grupos suplementados não diferiram quanto à ocorrência de morbidade durante as quatro visitas domiciliares

Tabela 1 - Características dos participantes na admissão no estudo e ingestão diária de nutrientes durante o período de suplementação

Características	Grupo I (n = 39)	Grupo II (n = 36)	Grupo III (n = 39)	p
Sexo masculino, %	46,2% (18)	55,6% (20)	59,0% (23)	0,502*
Idade, meses	5,97±0,55	5,82±0,45	5,93±0,60	0,464 [†]
Hemoglobina capilar, g/dL	12,1±0,9	11,8±0,9	12,2±0,9	0,218 [†]
Peso ao nascer, g	3.273±349	3.420±475	3.227±386	0,105 [†]
Idade materna, anos	27,3±5,6	27,7±5,2	25,3±4,6	0,106 [†]
Renda <i>per capita</i> , salário-mínimo	0,42 (0,27-0,76)	0,36 (0,27-0,50)	0,33 (0,21-0,44)	0,181 [‡]
Escolaridade materna, anos	8 (4-11)	8 (5-10)	7 (5-11)	0,977 [‡]
Tempo de aleitamento exclusivo, dias	60 (7-90)	30 (8-120)	16 (9-60)	0,465 [‡]
Tempo de aleitamento predominante, dias	135 (90-154)	150 (105-150)	120 (49-160)	0,509 [‡]
Aleitamento materno, %	79,5% (31)	80,6% (29)	79,5% (31)	0,991*
Nutrientes				
Energia (kcal)	798,0 (611,1-950,0)	718,3 (523,7-903,4)	835,2 (583,8-1.070,3)	0,362 [‡]
Energia (kcal/kg peso)	90,0 (69,8-114,3)	83,6 (62,5-112,5)	93,6 (66,9-119,8)	0,680 [‡]
Ferro (mg)	4,57 (2,21-12,06)	4,75 (1,79-9,60)	4,33 (2,81-14,69)	0,587 [‡]
Densidade de ferro (mg/1.000 kcal)	5,24 (3,81-10,95)	5,02 (3,08-10,88)	5,45 (3,91-13,25)	0,539 [‡]
Ferro biodisponível (mg)	0,20 (0,09-0,48)	0,15 (0,08-0,41)	0,19 (0,10-0,53)	0,606 [‡]
Retinol (Eq/Ret)	596,0 (388,7-1.064,7)	470,7 (33,7-792,0)	483,9 (329,3-639,7)	0,144 [‡]
Cálcio (mg)	289,5 (188,1-840,4)	255,5 (156,4-684,7)	358,9 (179,1-927,3)	0,464 [‡]

Valores apresentados: porcentagem com número entre parênteses, média ± desvio-padrão, mediana com percentis 25 e 75 entre parênteses.

* Teste do qui-quadrado.

[†] Análise de variância.

[‡] Teste de Kruskal-Wallis.

mensais. Além disso, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à ocorrência e duração dos episódios de diarreia, febre e sintomas de doenças respiratórias, como tosse, coriza ou congestão nasal e "chiado no peito" (Tabela 3).

Discussão

No presente estudo, os grupos de lactentes não-anêmicos, suplementados com diferentes dosagens profiláticas de ferro, não diferiram entre si quanto ao crescimento e estado nutricional, embora os lactentes do grupo com suplementação intermitente (grupo III) e do grupo com maior dosagem diária (grupo II) tenham sido os únicos a apresentarem aumento significativo no escore z do peso/idade e do peso/comprimento, respectivamente. Destaca-se que, embora se tratando da oferta de dosagens de ferro tão divergentes em relação ao conteúdo e à frequência, os grupos com maiores dosagens (grupo I e II) não apresentaram diferenças quanto aos incrementos de peso, de comprimento e dos índices antropométricos (peso/idade, comprimento/idade e peso/comprimento) em relação ao grupo com menor dosagem (grupo III). De acordo com estes resultados, portanto, o conteúdo e a frequência no oferecimento das doses profiláticas

de ferro não influenciaram o crescimento dos lactentes não-anêmicos.

Em conformidade com estes resultados, outros estudos também não encontraram diferenças nos efeitos das suplementações intermitente e diária com ferro no estado nutricional de crianças^{23,24}. Entretanto, estudo realizado na Tailândia com crianças em faixa etária superior (escolares) mostrou que, após 16 semanas de suplementação, o grupo suplementado com dose semanal de ferro (60 mg/semana) apresentou maior ganho de comprimento, comparativamente ao grupo suplementado com dose diária (60 mg/dia)²⁵.

Há poucos estudos quanto aos benefícios e riscos da suplementação diária com ferro em lactentes não-anêmicos ou sem deficiência de ferro. Na Indonésia, estudo com lactentes sem deficiência de ferro constatou, após 4 meses, menor ganho de peso no grupo suplementado com 3 mg de ferro/kg/dia, em comparação com o grupo placebo¹⁴. Nesse trabalho, alta dosagem de ferro (dose terapêutica) foi administrada a crianças sem deficiência de ferro. Tal conduta é raramente verificada nos programas de suplementação universal com ferro,

Tabela 2 - Medidas e índices antropométricos dos grupos, antes e após a suplementação

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p*
Peso, kg				
Início	7,709±0,896 ^a	7,570±0,881 ^a	7,823±1,231 ^a	0,563
Final	8,910±1,079 ^b	8,837±1,023 ^b	9,202±1,491 ^b	0,389
Incremento	1,201±0,503	1,267±0,372	1,379±0,524	0,254
p [†]	0,000	0,000	0,000	
Comprimento, cm				
Início	66,72±2,32 ^a	66,85±2,07 ^a	67,17±3,26 ^a	0,738
Final	71,88±2,52 ^b	72,07±2,36 ^b	72,28±3,45 ^b	0,333
Incremento	5,15±1,14	5,22±1,01	5,61±1,09	0,134
p [†]	0,000	0,000	0,000	
Peso/idade, escore z				
Início	0,110±0,878	-0,064±1,051	0,124±1,253 ^a	0,704
Final	0,124±0,967	0,027±1,097	0,290±1,358 ^b	0,606
Incremento	0,015±0,487	0,092±0,324	0,167±0,481	0,319
p [†]	0,854	0,107	0,035	
Comprimento/idade, escore z				
Início	0,087±0,898	0,172±0,915	0,208±1,358	0,881
Final	-0,038±0,939	0,083±0,983	0,283±1,308	0,427
Incremento	-0,131±0,484	-0,092±0,391	0,072±0,497	0,127
p [†]	0,117	0,173	0,349	
Peso/comprimento, escore z				
Início	0,174±0,898	-0,136±1,142 ^a	0,112±1,181	0,428
Final	0,234±1,067	0,039±1,073 ^b	0,260±1,317	0,669
Incremento	0,062±0,535	0,169±0,153	0,151±0,632	0,671
p [†]	0,487	0,046	0,153	

Valores apresentados = média ± desvio padrão.

Letras diferentes na coluna e na linha indicam diferenças estatísticas (p < 0,05) – teste t pareado.

Os grupos não diferiram entre si em relação as variáveis antropométricas (p > 0,05) – análise de variância.

* Análise de variância.

† Teste t pareado.

que normalmente utilizam dosagens menores (doses profiláticas). Em estudo com lactentes em aleitamento materno e suplementados com dose profilática de ferro (1 mg/kg/dia), foram obtidos distintos resultados nas populações avaliadas. Na Suécia, a suplementação do quarto ao nono mês de idade relacionou-se com menor ganho de comprimento e circunferência da cabeça. Em estudo realizado em Honduras, onde as crianças apresentavam pior estado nutricional de ferro, a suplementação do quarto ao sexto mês teve efeito negativo sobre o ganho de comprimento apenas em lactentes não-anêmicos¹⁵. Os autores alertaram para o risco, no longo prazo, de efeitos adversos à saúde causados pela suplementação diária com ferro em lactentes menores de 6 meses de idade, devido à imaturidade da regulação do metabolismo de ferro.

Quanto aos grupos contemplados no presente estudo, o grupo I, que recebeu a mesma dosagem de ferro (1 mg/kg/dia) utilizada no trabalho citado¹⁵, apresentou similar ganho de peso e de comprimento em relação aos demais grupos. Em recente revisão sistemática, concluiu-se que a suplementação com ferro não exerce efeito no peso e comprimento de crianças¹⁰. Além disso, não foi constatada associação entre os níveis de hemoglobina iniciais e os efeitos da suplementação sobre o crescimento.

Estima-se que a prevalência de anemia por deficiência de ferro aumente à medida que a prevalência de anemias nutricionais aumenta¹. Desta forma, considerando a alta prevalência de anemia (36,6%), verificada na fase de triagem do

Tabela 3 - Ocorrência* e duração de morbidade nos grupos, durante o período de suplementação

Morbidade nos últimos 15 dias, %	Grupo I (n = 39)	Grupo II (n = 36)	Grupo III (n = 38)	p
1ª avaliação	47,4% (18)	41,7% (15)	36,8% (14)	0,648 [†]
2ª avaliação	56,4% (22)	69,4% (25)	60,5% (23)	0,497 [†]
3ª avaliação	56,4% (22)	61,1% (22)	52,6% (20)	0,762 [†]
4ª avaliação	71,8% (28)	63,9% (23)	65,8% (25)	0,746 [†]
Diarréia, %	28,2% (11)	33,3% (12)	31,6% (12)	0,887 [†]
Duração dos episódios de diarréia, dias	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,2-7,0)	7,0 (5,5-14,0)	0,084 [‡]
Febre, %	51,3% (20)	77,8% (28)	57,9% (22)	0,050 [†]
Duração dos episódios de febre, dias	2,0 (1,0-3,2)	2,0 (1,0-2,8)	2,0 (1,0-2,0)	0,820 [‡]
Tosse, %	71,8% (28)	80,6% (29)	84,6% (32)	0,391 [†]
Duração dos episódios de tosse, dias	7,0 (5,0-11,8)	7,0 (5,0-13,5)	7,3 (5,0-11,5)	0,958 [‡]
Coriza ou congestão nasal, %	82,1% (32)	86,1% (31)	89,5% (34)	0,645 [†]
Duração dos episódios de coriza ou congestão nasal, dias	6,7 (4,5-9,0)	8,0 (4,3-11,2)	6,9 (5,0-10,0)	0,611 [‡]
Chiado no peito, %	59,0% (23)	61,1% (22)	71,1% (27)	0,504 [†]
Duração dos episódios de chiado no peito, dias	7,0 (5,2-11,0)	9,7 (5,0-15,0)	7,0 (5,0-10,1)	0,403 [‡]

Valores apresentados = porcentagem com número entre parênteses, mediana com percentis 25 e 75 entre parênteses.

* Porcentagem de crianças com algum episódio da morbidade no período de acompanhamento.

[†] Teste do qui-quadrado.

[‡] Teste de Kruskal-Wallis.

estudo, supõe-se que grande parte dos lactentes não-anêmicos selecionados já apresentasse algum grau de deficiência de ferro antes da intervenção. Desta forma, considera-se pouco provável que a ingestão de dosagens profiláticas de ferro tenha causado prejuízos ao crescimento e estado nutricional dos lactentes avaliados, pois, durante o período de suplementação, foram constatados incrementos positivos nos índices peso/idade e peso/comprimento da população em geral. O comprimento/idade não apresentou mudanças significativas após a suplementação.

Não há evidência sobre os mecanismos explicativos pelos quais a suplementação com ferro poderia interferir no crescimento. Contudo, sugere-se que efeitos indiretos estariam envolvidos. Os benefícios da suplementação com ferro sobre o crescimento poderiam ser justificados pela melhoria do apetite e, conseqüentemente, da ingestão alimentar¹³, ou até mesmo o fortalecimento do sistema imune, repercutindo positivamente na diminuição da incidência de morbidade³. Por outro lado, na literatura, são citados alguns prováveis prejuízos causados pela suplementação com ferro, tais como a inibição competitiva do ferro em relação à absorção de outros nutrientes, como o zinco, que tem atuação direta nos processos do crescimento. Os autores de recente revisão afirmaram

a inexistência de suficientes evidências que demonstrem uma relação entre os suplementos de ferro e a diminuição nos níveis séricos de zinco²⁶. Outra hipótese é que o ferro poderia promover maior vulnerabilidade às infecções e, conseqüentemente, prejudicar o crescimento. Os achados sobre esta associação são controversos^{16,17}. Existe ainda a hipótese de que o excesso de ferro corporal, devido à sua propriedade pró-oxidante, poderia estimular a formação de radicais livres, prejudicando diversos processos metabólicos, entre os quais se encontra o crescimento^{9,15}.

Durante o período de suplementação, os grupos não diferiram quanto à ocorrência de morbidade e duração dos episódios de diarréia, febre, tosse, coriza ou congestão nasal e "chiado no peito". Por outro lado, em avaliações mensais, observou-se grande ocorrência de morbidade nesta população, sendo que mais da metade dos lactentes apresentaram algum tipo de morbidade. Verificou-se, também, grande ocorrência de sintomas de infecções respiratórias, como tosse, coriza ou congestão nasal e sibilância.

De acordo com Oppenheimer¹⁶, não há evidências de que a suplementação com ferro esteja associada ao aumento de

morbidade em áreas não-endêmicas de malária. No entanto, nas áreas endêmicas, a suplementação terapêutica com ferro pode aumentar o risco de doenças infecciosas. Gera & Sachdev¹⁷ concluíram que a suplementação com ferro não afetou a incidência geral de infecções, mas aumentou o risco de diarreia. Os autores justificaram que tal fato não teria nenhum impacto na saúde pública, em função da pequena diferença encontrada na incidência dos episódios de diarreia. Em outro estudo, verificou-se que a suplementação profilática de ferro reduziu o risco de diarreia nos anêmicos, mas aumentou entre os não-anêmicos¹⁵. A existência de vários fatores de confusão, que afetam tanto a imunidade quanto o estado nutricional de ferro das populações, pode dificultar a interpretação dos resultados em estudos de intervenção.

Em geral, os lactentes apresentaram melhoria nos índices peso/idade e peso/comprimento durante a suplementação. A média geral do ganho de peso mensal ($337,7 \pm 127,6$ g) esteve acima da média de referência (cerca de 313 g) da Organização Mundial da Saúde (2006)²². Quanto ao comprimento/idade, observou-se manutenção do estado nutricional após a suplementação. A média de ganho do comprimento mensal ($1,33 \pm 0,27$ cm) esteve pouco abaixo da referência (1,46 cm).

Estudo envolvendo lactentes da Indonésia, Peru, Vietnã e África do Sul mostrou que a suplementação com ferro e/ou micronutrientes não controlou o déficit do crescimento no primeiro ano de vida²⁷. É provável que os benefícios da suplementação com ferro sobre o crescimento infantil sejam mais evidentes em populações acometidas por graves déficits no estado nutricional. O estado nutricional de populações anêmicas também parece se beneficiar com a suplementação de ferro²⁸.

Em relação à ingestão dietética, verificou-se que 61,4% ($n = 70$) das crianças apresentaram adequação da ingestão energética em relação à necessidade energética estimada (*estimated energy requirement* - EER)²⁹. Entretanto, considerando que cerca de 80% estavam em aleitamento materno, acredita-se que variações diárias na ingestão de leite materno tenham garantido maior adequação energética. Vale ressaltar, ainda, que o volume de leite materno ingerido não foi quantificado diretamente, mas estimado com base em uma fórmula preditora²⁰. É provável que este procedimento tenha levado à subestimação da ingestão total de leite materno.

Certamente, uma limitação metodológica do presente estudo é a ausência de grupo placebo, o que impede conclusões precisas sobre o efeito da suplementação com ferro no estado nutricional das crianças não-anêmicas. Vale mencionar, ainda, que a detecção de efeitos no crescimento e no estado nutricional geralmente requer maior tamanho amostral do que o utilizado no presente estudo. Entretanto, este é um dos poucos estudos que compararam o efeito de diferentes doses profiláticas em lactentes no primeiro ano de vida, bem como o período crítico em relação às necessidades corporais de ferro e ao crescimento físico.

Conclui-se que as diferentes dosagens profiláticas com ferro não apresentaram efeito diferenciado sobre o crescimento e estado nutricional de lactentes não-anêmicos. Além disso, o crescimento de lactentes suplementados com doses diárias de ferro (1 ou 2 mg/kg/dia) foi similar ao crescimento daqueles suplementados com dose intermitente (25 mg/semana). Outros estudos tornam-se necessários para confirmar estes resultados e investigar o efeito da suplementação profilática com ferro sobre o crescimento de crianças anêmicas e não-anêmicas.

Agradecimentos

Às acadêmicas do curso de nutrição da Universidade Federal de Viçosa, pelo auxílio na execução do trabalho de campo.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: UNICEF/UNU/WHO, 2001.
2. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131:S649-66.
3. Chwang L, Soemantri AG, Pollitt E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:496-501.
4. Judisch JM, Naiman JL, Oski FA. Fallacy of the fat iron-deficient child. *Pediatrics.* 1966;37:987-90.
5. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization, Micronutrient Initiative (UNICEF/UNU/WHO/MI). 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: International Nutrition Foundation/Micronutrient Initiative; 1999.
6. American Academy of Pediatrics. Iron supplementation for infants. *Pediatrics.* 1976;58:765-8.
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Preconização da profilaxia de ferro em lactentes. *Atualidades SBP.* 1995;4:12.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
9. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1261-76.
10. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2006;9:904-20.
11. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr.* 2001;131:2860-5.
12. Angeles IT, Schultink WJ, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:339-42.

13. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. [Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children.](#) *J Nutr.* 1994;124:645-54.
14. Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. [Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron replete young children.](#) *Lancet.* 1994;343:1252-4.
15. Dewey KG, Domellöf M, Cohen RJ, Rivera L, Hernell O, Lönnerdal B. [Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras.](#) *J Nutr.* 2002;132:3249-55.
16. Oppenheimer SI. [Iron and its relation to immunity and infectious disease.](#) *J Nutr.* 2001;131:S616-33.
17. Gera T, Sachdev HP. [Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review.](#) *BMJ.* 2002;325:1142-4.
18. Bhandari N, Bahl R, Taneja S. [Effect of micronutrient supplementation on linear growth of children.](#) *Br J Nutr.* 2001;85 Suppl 2:S131-7.
19. World Health Organization (WHO). [Indicators for assessing breast-feeding practices.](#) WHO/CDC, 1992.
20. Drewett RF, Woolridge MW, Jackson DA, Imong SM, Manglabruks A, Wongsawasdi L, et al. [Relationships between nursing patterns, supplementary food intake and breast-milk intake in a rural Thai population.](#) *Early Hum Dev.* 1989;20:13-23.
21. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, et al. [Estimation of available dietary iron.](#) *Am J Clin Nutr.* 1978;31:134-41.
22. World Health Organization (WHO). [WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development.](#) http://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_pub/en/index.html. Access: 15/07/2007.
23. Soemantri AG, Hapsari DE, Susanto JC, Rohadi W, Tamam M, Irawan PW, et al. [Daily and weekly iron supplementation and physical growth of school age Indonesian children.](#) *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997;28 Suppl 2:69-74.
24. Thu BD, Schultink W, Dillon D, Gross R, Leswara ND, Khoi HH. [Effect of daily and weekly micronutrient supplementation on micronutrient deficiencies and growth in young Vietnamese children.](#) *Am J Clin Nutr.* 1999;69:80-6.
25. Sungthong R, Mo-Suwan L, Chongsuvivatwong V, Geater AF. [Once weekly is superior to daily iron supplementation on height gain but not on hematological improvement among schoolchildren in Thailand.](#) *J Nutr.* 2002;132:418-22.
26. Fischer Walker C, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. [Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials.](#) *Am J Clin Nutr.* 2005;82:5-12.
27. Smuts CM, Lombard CJ, Benade AJ, Dhansay MA, Berger J, Hop le T, et al. [Efficacy of a foodlet-based multiple micronutrient supplement for preventing growth faltering, anemia, and micronutrient deficiency of infants: the four country IRIS trial pooled data analysis.](#) *J Nutr.* 2005;135:631S-638S.
28. Lima AC, Lima MC, Guerra MQ, Romani SA, Eickmann SH, Lira PI. [Impact of weekly treatment with ferrous sulfate on hemoglobin level, morbidity and nutritional status of anemic infants.](#) *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:452-7.
29. Institute of Medicine. [Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.](#) Washington, DC: National Academy Press, 2002.

Correspondência:

Danielle Góes da Silva
 Núcleo de Nutrição - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
 Universidade Federal de Sergipe
 Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos
 Av. Marechal Rondon, s/nº - Jardim Rosa Elze
 CEP 49100-000 - São Cristóvão, SE
 Tel.: (79) 2105.6662, (79) 9900.8991
 E-mail: daniellegoes@ufs.br