

Evidências do impacto da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de pré-escolares: revisão sistemática

Evidence of the impact of multiple micronutrient supplements on the growth of pre-school children: a systematic review

Dixis Figueroa Pedraza ¹

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde Pública. Universidade Estadual da Paraíba, Av. das Baraúnas, 351. Campus Universitário. Bairro Bodocongó. Campina Grande, PB, Brasil. CEP: 58.109-753. E-mail: dixisfigueroa@gmail.com

Abstract

Objectives: to put together evidence of the effect of multiple micronutrient supplements on the growth of pre-school children, with special emphasis on the effects in combination or in isolation of zinc, iron and vitamin A.

Methods: the PubMed database was searched for randomized clinical trials and meta-analytical systematic review articles. The selected articles were published between 1995 and May 2013, using a range of descriptors (child, preschool OR infant) AND (growth) AND (zinc AND iron AND vitamin A) OR (zinc AND iron) OR (zinc AND vitamin A) OR (iron AND vitamin A).

Results: thirty-three articles were selected for the present review. Twenty-nine were clinical trials and four meta-analytical systematic reviews. The administration of nutritional supplements containing combinations of zinc, iron and vitamin A may increase the potential for growth in children and has a stronger effect than multiple supplements, a placebo or the child's habitual diet, or than single or dual supplements. The combination of zinc and vitamin A is the best dual supplement option. The effect of the three nutrient supplement compared with the other options (placebo, single, dual, or multiple supplements), as well as the various effects of supplementation according to the nutritional status and/or age of the children, still require more in-depth investigation to provide a guide for prevention strategies.

Conclusions: multiple micronutrient supplements have positive effects on linear growth the extent of which depend on the supplementation regimen adopted.

Key words Growth, Body height, Micronutrients, Zinc, Iron, Vitamin A, Child, preschool

Resumo

Objetivos: agregar evidências sobre o efeito da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares, com ênfase nos efeitos combinados ou isolados do zinco, ferro e vitamina A.

Métodos: foi realizada uma busca por ensaios clínicos aleatorizados e artigos de revisão sistemática com metanálise na base de dados PubMed. Foram selecionados artigos publicados entre 1995 e maio de 2013, considerando a combinação dos descritores (child, preschool OR infant) AND (growth) AND (zinc AND iron AND vitamin A) OR (zinc AND iron) OR (zinc AND vitamin A) OR (iron AND vitamin A).

Resultados: foram selecionados 33 artigos para a presente revisão, 29 do tipo ensaio clínico e quatro de revisão sistemática com metanálise. A administração de suplementos nutricionais contendo combinações de zinco, ferro e vitamina A pode aumentar o potencial de crescimento das crianças, sendo mais evidente o efeito quando comparada a suplementação com múltiplos micronutrientes vs placebo ou dieta habitual, e com os esquemas de suplementação dupla e única. A combinação de zinco e vitamina A é a melhor opção de suplementação dupla. O efeito da suplementação tripla em relação às outras opções (placebo, única, dupla, múltipla), bem como os possíveis efeitos diferenciados da suplementação segundo a condição nutricional e/ou idade das crianças, ainda precisam de investigação mais aprofundada para orientar as estratégias de prevenção.

Conclusões: a suplementação múltipla com micronutrientes tem efeitos positivos no crescimento linear que dependem do esquema de suplementação adotado.

Palavras-chave Crescimento, Estatura, Micronutrientes, Zinco, Ferro, Vitamina A, Pré-escolar

Introdução

Nas sociedades modernas, as crianças constituem um dos grupos populacionais mais vulneráveis em relação ao desenvolvimento de carências nutricionais.¹ Sabe-se que o potencial genético de crescimento pode ser ou não alcançado dependendo das condições de vida a que o indivíduo esteja exposto, desde a concepção até a idade adulta, tornando-se evidente a influência dos fatores extrínsecos no crescimento físico.² O crescimento é, assim, influenciado pela interação das características genéticas e a disponibilidade de macro e micronutrientes.³ O zinco (Zn), o ferro (Fe) e a vitamina A (vit. A) são os micronutrientes mais importantes no crescimento infantil, suas deficiências apresentam altas prevalências em países em desenvolvimento tendo como principal causa a redução de conteúdo e da biodisponibilidade na dieta.⁴

O zinco influencia a regulação hormonal da divisão celular, especialmente via hormônio do crescimento (GH) e fator I do crescimento dependente de insulina (IGF-I), além de interferir em hormônios mitogênicos, atuando sobre a proliferação celular.⁵ O ferro é o oligoelemento mais abundante no organismo humano e participa de diferentes processos metabólicos, incluindo o transporte de elétrons, metabolismo de catecolaminas (co-fator da enzima tirosina hidroxilase) e síntese de DNA.⁶ Além disso, o ferro é componente de estruturas essenciais ao funcionamento fisiológico, a exemplo da hemoglobina na qual atua no transporte de oxigênio até os tecidos.³ A vit. A atua na manutenção do tecido epitelial, síntese proteica, diferenciação de células ósseas, desenvolvimento do osso e secreção noturna do GH, bem como no adequado funcionamento do sistema imunológico.^{3,6}

O zinco, o ferro e a vit. A apresentam importantes interações, tanto em termos funcionais quanto de absorção.⁷ A deficiência de tais nutrientes pode ocorrer de forma isolada ou concomitante, possuindo efeitos independentes ou em interação sobre a saúde e o crescimento do indivíduo.^{4,8} Discute-se se a suplementação com um único micronutriente teria efeito significativo nos casos da coexistência das deficiências de micronutrientes e se constituiria a estratégia mais custo-efetiva para problemas de crescimento associados a um micronutriente específico.^{4,9} Vários estudos têm indicado que o efeito da suplementação com micronutrientes depende do estado nutricional prévio das crianças, dentre outras características como a idade, o estado de saúde/desenvolvimento de doenças infecciosas e diferenças ambientais.^{4,10,11}

A atenção quanto ao impacto das intervenções com micronutrientes decorre não somente da sua importância como medida preventiva, como também de preservação do bom estado nutricional, de saúde e da capacidade cognitiva da criança.¹¹ O *déficit* de estatura está associado à ocorrência de doenças crônicas, prejuízos na oxidação de gorduras e intolerância à glicose, bem como contribui para a baixa estatura na idade adulta. Um adulto com *déficit* estatural pode apresentar limitações funcionais que podem reduzir sua capacidade de trabalho e, conseqüentemente, afetar a sua saúde e de seus dependentes. Mulheres com baixa estatura tendem a gerar uma criança com as mesmas condições, formando um ciclo vicioso de conseqüências negativas.¹²

Considerando a relevância do tema, o objetivo deste estudo foi agregar evidências sobre o efeito da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares, com ênfase nos efeitos combinados ou isolados do zinco, ferro e vit. A.

Métodos

Foi realizada uma busca sistemática por ensaios clínicos aleatorizados e estudos de revisão sistemática com metanálise que analisaram o impacto da suplementação com dois ou mais micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares. Foram incluídos estudos que envolveram a avaliação de intervenções com zinco, ferro e vit. A. A escolha desses delineamentos se deveu à escassez de estudos de sistematização do efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes no crescimento linear, que tem contribuído para as incertezas que ainda persistem sobre o impacto da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento; as importantes interações entre diferentes micronutrientes e às controvérsias relacionadas ao custo-efetividade da suplementação múltipla com micronutrientes em relação a outras medidas de intervenção.

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) em 23 de maio de 2013, considerando artigos publicados a partir de 01/01/1995. Como estratégia de busca na obtenção dos estudos foi utilizada a combinação dos descritores (child, preschool OR infant) AND (growth) AND (zinc AND iron AND vitamin A) OR (zinc AND iron) OR (zinc AND vitamin A) OR (iron AND vitamin A). Para os ensaios clínicos aleatorizados, a busca limitou-se à opção *clinical trial* e para os estudos de revisão sistemática com metanálise à opção *review*. Foram

utilizadas as ferramentas próprias do PubMed de limites de pesquisa por intervalo temporal e tipo de delineamento de estudo.

Inicialmente procedeu-se a identificação e eliminação dos artigos duplicados decorrentes do uso das diferentes estratégias de busca e diversidade de descritores.

Realizou-se igualmente consulta às listas de referências dos estudos que obedeceram aos critérios de inclusão para a localização de artigos que não tivessem sido identificados na busca inicial.

O processo de seleção dos estudos envolveu duas etapas: a primeira compreendeu a leitura dos títulos e dos resumos e a seleção daqueles considerados adequados de acordo com critérios de inclusão, segundo o tipo de estudo (ensaios clínicos aleatorizados ou estudos de revisão sistemática com metanálise) e participantes (crianças pré-escolares).

Em seguida, realizou-se a leitura da seção metodologia dos estudos que na fase anterior foram considerados adequados, analisando-os segundo o tipo de intervenção e desfechos estudados (Tabela 1). Os artigos selecionados a partir das listas de referências foram igualmente selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Os ensaios clínicos aleatorizados foram caracterizados considerando autor e ano de publicação, país de realização do estudo, grupos de estudo e duração da suplementação, características dos participantes e amostra, de estudo, medidas de efeito analisadas e principais resultados (efeitos da intervenção). Os artigos de revisão sistemática com metanálise foram caracterizados segundo autor e ano de publicação, número de estudos incluídos na revisão, estratégias de suplementação avaliadas e impacto observado.

Tabela 1

Critérios para a inclusão e exclusão dos estudos controlados aleatorizados na revisão sobre o efeito da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Parâmetros	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Tipos de estudos	- ensaios clínicos aleatorizados ^a - estudos de revisão sistemática com metanálise ^a	- estudo não experimental - revisão sistemática sem metanálise - outro estudo diferente de revisão
Participantes	- crianças pré-escolares ^a	- idade inapropriada (crianças não pré-escolares, adolescentes, adultos, gestantes) - crianças com patologias que podem afetar o crescimento
Tipos de intervenção*	- suplementação com no mínimo dois dos seguintes micronutrientes: zinco, ferro, vit. A ^b - suplementação com dois ou mais micronutrientes <i>versus</i> placebo ou suplementação com um único micronutriente ^b - suplementação com dois ou mais micronutrientes <i>versus</i> dieta habitual ^b	- suplementação com um único micronutriente - suplementação acompanhada de outra intervenção objeto de avaliação ou suplementação exclusivamente durante a gravidez - duração do seguimento inferior a oito semanas e/ou baixa dose do suplemento - revisão sem enfoque na suplementação de micronutrientes
Desfechos clínicos	- crescimento: ganho de peso, ganho de estatura, Z-scores de E/I, Z-scores de P/E, Z-scores de P/I ^b	- sem análise do efeito da suplementação no crescimento

* Considerou-se suplementação tanto as intervenções através de alimentos fortificados com micronutrientes quanto através de suplementos medicamentosos; ^a Identificados através da leitura de títulos e resumos dos artigos; ^b Identificados através da leitura da metodologia dos artigos.

Classificação dos estudos e análise do impacto da suplementação múltipla com micronutrientes

Os ensaios clínicos aleatórios foram agrupados em seis categorias de estudo segundo o tipo de intervenção e grupos de comparação: a) suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* dieta habitual ou placebo; b) suplementação tripla ou dupla *vs* placebo; c) suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* suplementação tripla, dupla ou única; d) suplementação tripla *vs* suplementação dupla ou única; e) suplementação dupla *vs* suplementação única.

Considerou-se suplementação com múltiplos micronutrientes aquela que incluía mais de cinco micronutrientes, entre os quais zinco, ferro e vit. A; suplementação tripla, a que incluía zinco, ferro e vit. A, acompanhada ou não por outro(s) nutriente(s) com os quais apresentam interação (vitamina C, ácido fólico, vitamina D, cálcio); suplementação dupla, a que continha zinco e ferro ou zinco e vit. A ou ferro e vit. A, acompanhada ou não por outro(s) nutriente(s) com os quais apresentam interação (vit. C, ácido fólico, vit. D, cálcio); e suplementação única, a que continha zinco ou ferro ou vit. A, acompanhada ou não por outro(s) nutriente(s) com o(s) qual(is) apresenta(m) interação (vit. C, ácido fólico, vit. D, cálcio).

Os efeitos da suplementação múltipla com micronutrientes demonstrados nos ensaios clínicos aleatórios foram interpretados considerando-se o delineamento dos ensaios, as intervenções e as características dos participantes.

Os resultados dos estudos de revisão sistemática com metanálise foram descritos e interpretados utilizando a mesma estratégia utilizada para a interpretação dos resultados dos ensaios clínicos aleatórios.

O impacto da suplementação múltipla foi analisado sobre três dimensões do crescimento: a) crescimento linear (ganho de estatura e ganho de Z-escores de estatura/idade); b) crescimento ponderal (ganho de peso e ganho de Z-escores de peso/estatura); c) crescimento global (ganho de Z-escores de peso/idade).

Resultados

Inicialmente foram identificados 110 ensaios clínicos aleatorizados e 74 estudos de revisão sistemática com metanálise. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados elegíveis 26 artigos do tipo ensaio clínico e três de revisão sistemática com metanálise. Abusca por

artigos nas listas de referências dos estudos selecionados para a revisão possibilitou a identificação e inclusão de três ensaios clínicos e um artigo de revisão sistemática com metanálise. O fluxo relacionado à identificação, exclusão e inclusão dos estudos encontra-se na Tabela 2.

Ensaio clínicos aleatorizados

As características dos ensaios clínicos aleatórios incluídos na revisão¹³⁻⁴¹ são apresentadas nas Tabelas 3 e 4. A intervenção por meio da fortificação de alimentos foi utilizada em oito estudos¹³⁻²⁰ (Tabela 3) enquanto a suplementação medicamentosa foi utilizada em 21.²¹⁻⁴¹ (Tabela 4). Vários autores utilizaram algum critério de risco nutricional^{25,34-36,39} ou de vulnerabilidade geográfica^{14,15,17-19,22,24,26,27,29,31,34,36-38,41} para a seleção da população de estudo. Observou-se igualmente variações na duração da intervenção, sendo a suplementação por seis meses (18 estudos),^{15-18,20,21,23,24,26,27,29-33,36,37,40} a mais frequente, seguida pela suplementação por 12 meses (cinco estudos).^{14,28,35,38,41} Em quatro estudos^{13,19,34,39} a intervenção foi inferior a seis meses e em dois,^{22,25} superior a 12 meses.

Do total de 29 artigos, o ganho de peso foi usado como medida de efeito em 22,^{13,14,16,18-24,26,27,29,31,32,35-41} o Z-escore de peso/estatura em 23,^{13-18,20,21-24,26-29,31-34,37-39,41} o ganho de estatura em 22^{13,14,16,18-24,26,27,29,31,32,35-41} e o Z-escore de estatura/idade e peso/idade em 27.^{13-18,20,21-34,36-41} De acordo com a classificação adotada, a suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* dieta habitual ou placebo foi investigada em 11 estudos,^{14,16-20,29-32,38} a suplementação tripla ou dupla *vs* placebo em 13 estudos,^{23-28,33,35-37,39-41} a suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* suplementação tripla, dupla ou única em sete estudos,^{15,21,22,29-32} a suplementação tripla *vs* suplementação dupla ou única em dois estudos^{24,28} e a suplementação dupla *vs* suplementação única em 14 estudos.^{15,21,23-27,33-37,40,41} O esquema de suplementação testado por Samadpour *et al.*¹³ não se adequou a nenhuma das seis categorias de intervenção.

Os efeitos dos diferentes tipos de suplementação sobre o crescimento linear, ponderal e global verificados nos ensaios clínicos selecionados são apresentados a seguir.

I - Suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* dieta habitual ou placebo

De um total de 11 estudos identificados^{14,16-20,29-32,38}, quatro^{14,19,30,38} mostraram efeito positivo sobre o crescimento linear, sendo três^{19,30,38} em

Tabela 2

Estudos identificados, excluídos e incluídos na revisão sobre o efeito da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Etapas	Identificação, exclusão e inclusão dos estudos	Número de artigos	
		Ensaio clínico	Revisão com metanálise
1	Estudos identificados (descritores de micronutrientes)		
	- zinc AND iron AND vitamin A	26	20
	- zinc AND iron	87	57
	- zinc AND vitamin A	39	26
	- iron AND vitamin A	36	32
	Estudos em duplicata	78	61
	Total de estudos identificados	110	74
2	Estudos excluídos		
	- idade inapropriada	19	12
	- crianças com algum tipo de patologia	16	4
	- suplementação com um único micronutriente	13	5
	- suplementação acompanhada de outra intervenção objeto de avaliação ou suplementação exclusivamente durante a gravidez	13	3
	- duração do seguimento inferior a oito semanas e/ou baixa dose do suplemento	1	-
	- sem análise do efeito da suplementação no crescimento/ estudo não experimental	22	-
	- sem enfoque na suplementação de micronutrientes/sem análise do efeito da suplementação no crescimento/revisão sistemática sem metanálise/outro estudo diferente de revisão	-	47
	Total de estudos excluídos	84	71
3	Estudos incluídos segundo busca nas bases de dados	26	3
4	Estudos identificados e incluídos segundo listas de referências	3	1
5	Total de estudos incluídos	29	4

crianças menores de 12 meses. Quanto aos efeitos sobre o crescimento ponderal, de um total de 10 estudos,^{14,16-20,29,31,32,38} somente um 14 mostrou efeito positivo. Nenhum dos dez estudos que analisaram os efeitos da suplementação múltipla sobre o crescimento global,^{14,16-18,20,29-32,38} mostrou efeito positivo.

II- Suplementação tripla ou dupla vs placebo

De um total de 13 estudos,^{23-28,33,35-37,39-41} dois^{24,39} demonstraram o efeito positivo da suplementação tripla com zinco + ferro + vit. A no crescimento linear de crianças com *déficit* de estatura, um²⁴ mostrou efeito positivo da suplementação com zinco + ferro em crianças com *déficit* de estatura e um⁴⁰ mostrou efeito positivo da suplementação com zinco + vit. A em crianças com deficiências de vit. A e de zinco. De um total de 12 estudos,^{23,24,26-28,33,35-}

^{37,39-41} que analisou o efeito dessa intervenção sobre o crescimento ponderal, dois^{35,40} demonstraram o efeito positivo da suplementação com zinco + vit. A em crianças com *déficit* de estatura³⁵ e em crianças com deficiências de vit. A e de zinco.⁴⁰ Com relação aos 12 estudos,^{23-28,33,36,37,39-41} que avaliaram o efeito dessa modalidade de suplementação no crescimento global, um⁴⁰ mostrou o efeito positivo da combinação de zinco + vit. A em crianças com deficiências desses nutrientes.

III- Suplementação com múltiplos micronutrientes vs suplementação tripla, dupla ou única

Entre os sete estudos que avaliaram o efeito da suplementação com múltiplos nutrientes sobre o crescimento linear,^{15,21,22,29-32} um¹⁵ mostrou o maior efeito da suplementação com múltiplos micronutri-

Tabela 3

Ensaios clínicos aleatórios examinando o efeito da suplementação com alimentos fortificados no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Samadpour <i>et al.</i> , ¹³ 2011	Iran	G1. 5 mg de Zn + 10 mg de Fe + 35 mg de vit C + 0,6 mg de cobre + 375 µg de vit. A + 5 µg de vit. D + 6 mg de vit. E + 0,5 mg de vit. B1 + 0,5 mg de vit. B2 + 0,5 mg de vit. B6 + 0,9 µg de vit. B12 + 6 mg de niacina + 150 µg de ácido fólico + 59 µg de iodo, 7v/dia G2. Alimento com composição de G1 e diferente deste no conteúdo de Fe (12,5 mg), vit. C (30 mg), cobre (0,3 mg), vit. A (300 µg), ácido fólico (160 µg) e iodo (59 µg), 1v/dia G3. Alimento com composição de G1, diferente deste no conteúdo de vit. A (450 µg), vit. D (10 µg), vit. E (3,5 mg), vit. B2 (0,6 mg), vit. B6 (0,4 mg), niacina (8 mg) e sem adição de Zn, cobre, vit. B12, ácido fólico e iodo, 1v/dia (4 meses)	Crianças de 6-18 meses de áreas urbanas (362)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
Sazawal <i>et al.</i> , ¹⁴ 2010	Índia	G1. 7,8 mg de Zn + 9,6 mg de Fe + 40,2 mg de vit. C + 0,27 mg de cobre + 4,2 mg de selênio + 156 mg de vit. A + 7,5 mg de vit. E, 1v/dia três porções G2. Alimento de G1 sem adição de micronutrientes (12 meses)	Crianças de 1-4 anos de áreas peri-urbanas sem desnutrição nem adoecimento severo (633)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Maior ganho de peso e de estatura em G1 do que em G2
Chen <i>et al.</i> , ¹⁵ 2008	China	G1. 500 µg de vit. A, 5v/semana G2. 500 µg de vit. A + 12 mg de Fe, 5v/semana G3. Múltiplos micronutrientes (500 µg de vit. A + 12 mg de Fe + 0,7 mg de tiamina + 0,7 mg de riboflavina + 0,2 mg de ácido fólico + 7 mg de niacina + 12 mg de Zn + 800 mg de cálcio), 5v/semana (6 meses)	Crianças de 2-6 anos de áreas suburbanas (318)	Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Aumento maior dos Z-escores de E/I em G3 do que nos outros grupos - Aumento maior dos Z-escores de P/E em G1 do que nos outros grupos - Aumento maior dos Z-escores de P/E em G3 do que em G2 - Aumento maior dos Z-escores de P/I em G1 e G3 do que em G2

continua

continuação

Tabela 3

Ensaio clínicos aleatórios examinando o efeito da suplementação com alimentos fortificados no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Adu-Afarwuah et al., ¹⁶ 2007	Gana	G1. 300 µg RE de β-Caroteno + 12,5 mg de Fe + 5 mg de Zn + 3 vitaminas, 1v/dia	Crianças de 6 meses (313)	Peso (kg)	- Maior ganho de peso e estatura em G3 do que em G2
		G2. 400 µg RE de β-Caroteno + 9 mg de Fe + 4 mg de Zn + 8 vitaminas e 5 minerais, 1v/dia		Estatuta (cm)	- Aumento maior dos Z-escores de E/I, P/E e P/I em G3 do que em G2
		G3. 400 µg RE de β-Caroteno + 9 mg de Fe + 4 mg de Zn + 8 vitaminas e 8 minerais, 1v/dia		Z-escores de E/I	- Aumento maior dos Z-escores de E/I e P/I em G3 do que em G1 + G2
		G4. Dieta habitual (6 meses)		Z-escores de P/E	
Faber et al., ¹⁷ 2005	África do Sul	G1. 3 mg de β-caroteno + 11 mg de Fe + 3 mg de Zn + 56 mg de vit. C + 110 µg de cobre + 10 µg de selênio + 0,4 mg de riboflavina + 0,15 mg de vit. B6 + 0,25 mg de vit. B12 + 2,5 mg de vit. E, 1v/dia	Crianças de 6-12 meses de zona rural (361)	Z-escores de E/I	- Sem efeitos positivos significativos
		G2. Alimento de G1 sem adição de micronutrientes (6 meses)		Z-escores de P/E	
Oelofse et al., ¹⁸ 2003	África do Sul	G1. 96% RDA de vit. A + 80% RDA de Fe + 112% RDA de Zn + 36-160% RDA de 11 vitaminas e 6 minerais, 1v/dia	Crianças de 6-12 meses de comunidade vulnerável negra urbana (60)	Peso (kg)	- Sem efeitos positivos significativos
		G2. Dieta habitual (6 meses)		Estatuta (cm)	
Lartey et al., ¹⁹ 1999	Gana	G1. 360 RE de vit. A + 28 mg de Zn + 56 mg de Fe + 7 vitaminas e 6 minerais, 1v/dia	Crianças de 6-12 meses (208)	Z-escores de E/I	- Sem efeitos positivos significativos
		G2. 9 360 - 18 360 RE de vit. A + 86 - 171 mg de Zn + 183 - 366 mg de Fe + 7 vitaminas e 6 minerais, 1v/dia		Z-escores de P/E	
		G3. 370 RE de vit. A + 34 mg de Zn + 101 mg de Fe + 7 vitaminas e 6 minerais, 1v/dia		Z-escores de P/I	
		G4. 440 RE de vit. A + 40 mg de Zn + 89 mg de Fe + 6 vitaminas e 6 minerais, 1v/dia		Peso (kg)	
		G5. Dieta habitual (6 meses)		Estatuta (cm)	

continua

Tabela 3 conclusão

Ensaio clínico aleatório examinando o efeito da suplementação com alimentos fortificados no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Simondon <i>et al.</i> , ²⁰ 1996	Congo Senegal Bolívia Nova Caledônia	G1. 390 µg de vit. A + 9 g de Fe + 8 mg de Zn + quantidades variadas de 8 minerais e 10 vitaminas, 2 v/dia (25g do alimento para crianças 4-5 meses, 50g do alimento para crianças após 5 meses de idade), 1v/dia G2. Dieta habitual (3 meses)	Crianças de 4 meses, com E/I inicial ≥ -2,5 Z-escores, e P/E ≥ -2 Z-escores - Congo, área peri-urbana (120) - Senegal, área rural (110) - Bolívia, área peri-urbana (127) - Nova Caledônia, área ultramarinho (90)	Peso (kg) Estatura (cm)	- No Senegal, maior ganho de estatura em G1 - Sem efeitos significativos nos outros países

RDA= Recommended Dietary Allowance; ER= Equivalentes de Retinol; E/I= Estatura para a idade; P/I= Peso para a idade; P/E= Peso para a estatura; Fe= Ferro; Zn= Zinco; G1= Grupo 1; G2= Grupo 2; G3= Grupo 3; G4= Grupo 4; vit. = vitamina.

Tabela 4

Ensaio clínico aleatório examinando o efeito da suplementação medicamentosa com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Chen <i>et al.</i> , ²¹ 2012	China	G1. 5000 UI de vit. A + múltiplos micronutrientes (1 RDA de 8 vitaminas e cálcio) durante 14 dias, 5v/semana G2. 2500 UI de vit. A + 10 mg de Zn durante 14 dias, 5v/semana G3. 2500 UI de vit. A (6 meses)	Crianças de 36-72 meses sem infecção crônica nem aguda e com concentração de hemoglobina \geq 60 g/L (361)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Aumento maior dos Z-escores de E/I e maior ganho de estatura em G2 do que nos outros grupos - Maior ganho de peso em G1 do que nos outros grupos
Ramakrishnan <i>et al.</i> , ²² 2009	México	G1. Múltiplos micronutrientes (13), 6v/semana G2. Fe + vit. A, 6v/semana G3. Múltiplos micronutrientes (13), 6v/semana G4. Fe + vit. A, 6v/semana (21 meses) Obs.: As mães das crianças foram suplementadas diariamente durante a gestação (no período de antes da 13ª semana de gestação até o parto) com múltiplos micronutrientes nos grupos G1 e G2 e com Fe nos grupos G3 e G4	Crianças de 3 meses de zona rural (467)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
Dijkhuizen <i>et al.</i> , ²³ 2008	Tailândia Vietnã Indonésia	G1. 10 mg de Fe + 15 g/L de vitamina C, 1v/dia G2. 10 mg de Zn + 15 g/L de vitamina C, 1v/dia G3. 10 mg de Fe + 10 mg de Zn + 15 g/L de vit. C, 1v/dia G4. Placebo (6 meses) Obs.: Antes do estudo as crianças foram suplementadas com 50.000 UI de vit. A (Tailândia) ou 100.000 UI de vit. A (Vietnã e Indonésia)	Crianças de 4-6 meses (2867 crianças recrutadas, 2451 completaram a suplementação)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Aumento maior dos Z-escores de E/I e P/I em G2 do que em G4 nas crianças anêmicas na linha de base do estudo

continua

continuação

Tabela 4

Ensaio clínico aleatório examinando o efeito da suplementação medicamentosa com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Fahmida <i>et al.</i> , ²⁴ 2007	Indonésia	G1. 10 mg/dia de Zn G2. 10 mg/dia de Zn + 10 mg/dia de Fe G3. 10 mg/dia de Zn + 10 mg/dia de Fe + 1000 UI de vit. A G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 3-6 meses de zona rural (800)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Maior ganho de estatura em G2 e G3 do que em G4 nas crianças com <i>déficit</i> de estatura na linha de base do estudo - Aumento maior dos Z-escores de E/I em G2 e G3 do que em G1 e G4 nas crianças com <i>déficit</i> de estatura na linha de base do estudo após quatro meses de intervenção (após seis meses o mesmo comportamento sem diferença estatística)
Olney <i>et al.</i> , ²⁵ 2006	Zanzibar	G1. 12,5 mg/dia de Fe + 50 µg/dia de ácido fólico G2. 10 mg/dia de Zn G3. 12,5 mg/dia de Fe + 50 µg/dia de ácido fólico + 10 mg/dia de Zn G4. Placebo (24 meses)	Crianças de 5-11 meses em risco nutricional (212)	Z-escores de E/I Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
Wasantwisut <i>et al.</i> , ²⁶ 2006	Tailândia	G1. 10 mg de Fe, 1v/dia G2. 10 mg de Zn, 1v/dia G3. 10 mg de Fe + 10 mg de Zn, 1v/dia G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 4-6 meses de zona rural (609)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Maior ganho de peso e aumento maior dos Z-escores de P/E em G1 do que nos outros grupos

continua

continuação

Tabela 4

Ensaio clínico aleatório examinando o efeito da suplementação medicamentosa com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Berger <i>et al.</i> , ²⁷ 2006	Vietnã	G1. 10 mg de Fe, 1v/dia G2. 10 mg de Zn, 1v/dia G3. 10 mg de Fe + 10 mg de Zn, 1v/dia G4. Placebo (6 meses) Obs.: Antes do estudo as crianças foram suplementadas com 100.000 UI de vit. A	Crianças de 4-7 meses de zona rural (784)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Maior ganho de peso e aumento maior dos Z-escores de P/I em G2 do que nos outros grupos - Aumento maior dos Z-escores de P/E em G2 do que em G1 - Menor variação dos Z-escores de P/I em G2 do que nos outros grupos - Menor variação dos Z-escores de P/E em G2 do que em G1
Giovannini <i>et al.</i> , ²⁸ 2006	Camboja	G1. 12,5 mg de Fe + 5 mg de Zn + 50 mg de vit. C + 300 µg de vit. A + 7,5 µg de vit. D + 150 µg de ácido fólico, 1v/dia G2. 12,5 mg de ferro + 150 µg de ácido fólico, 1v/dia G3. Placebo (12 meses)	Crianças de 6 meses (204)	Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
López de Romaña <i>et al.</i> , ²⁹ 2005	Peru	G1. Múltiplos micronutrientes (15), 1v/dia G2. Múltiplos micronutrientes (15,2 vezes G1), 1v/semana G3. 10 mg/dia de Fe G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 6-12 meses de áreas peri-urbanas (313)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
Hop <i>et al.</i> , ³⁰ 2005	Vietnã	G1. 1 RDA de múltiplos micronutrientes (15), 1v/dia G2. 2 RDA de múltiplos micronutrientes (15), 1v/semana G3. 1 RDA de Fe, 1v/dia G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 6-12 meses (346)	Z-escores de E/I Z-escores de P/I	- Diminuição menor dos Z-escores de E/I em G1 do que em G2 e G4

continua

continuação

Tabela 4

Ensaios clínicos aleatórios examinando o efeito da suplementação medicamentosa com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Smuts <i>et al.</i> , ³¹ 2005	África do Sul	G1. 1 RDA de múltiplos micronutrientes, 1v/dia	Crianças de 6-12 meses de zona rural (265)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
		G2. 2 RDA de múltiplos micronutrientes, 1v/semana + placebo, 1v/dia			
		G3. 10 mg/dia de Fe			
		G4. Placebo (6 meses)			
Untoro <i>et al.</i> , ³² 2005	Indonésia	G1. Múltiplos micronutrientes (15), 7 v/semana	Crianças de 6-12 meses (284)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
		G2. Múltiplos micronutrientes (15), 1 v/semana			
		G3. 10 mg de Fe, 7 v/semana			
		G4. Placebo (≈ 6 meses)			
Lind <i>et al.</i> , ³³ 2004	Indonésia	G1. 10 mg/dia de Fe	Crianças de 6 meses de zona urbana (680)	Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Aumento maior dos Z-escores de P/I em G2 do que em G3 e G4
		G2. 10 mg/dia de Zn			
		G3. 10 mg/dia de Fe + 10 mg/dia Zn (proporção molar Fe:Zn de 1,17:1,0)			
		G4. Placebo (6 meses)			
Zlotkin <i>et al.</i> , ³⁴ 2003	Gana	G1. 80 mg de Fe + 10 mg de Zn, 5v/semana	Crianças de 6-18 meses anêmicas de zona rural (304)	Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
		G2. 80 mg de Fe, 5v/semana (2 meses)			

continua

continuação

Tabela 4

Ensaio clínico aleatório examinando o efeito da suplementação medicamentosa com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Yang <i>et al.</i> , ³⁵ 2002	China	Crianças com retardo no crescimento: G1. Placebo G2. 3,5 mg de Zn, 5v/semana G3. 3,5 mg de Zn + 250 mg de Ca, 5v/semana G4. 3,5 mg de Zn + 250 mg de Ca +200g de vitamina A, 5v/semana G5. 250 mg de Ca + 200 g de vit. A, 5v/semana Crianças sem retardo no crescimento: G6. Placebo (12 meses)	Crianças de 3-5 anos com retardo no crescimento (n=156) e sem retardo no crescimento (n=34)	Peso (kg) Estatura (cm)	- Maior ganho de estatura em G2 e G3 do que em G1 - Maior ganho de peso em G4 e G5 do que em G1
Rahman <i>et al.</i> , ³⁶ 2002	Bangladesh	G1. 20 mg dia de Zn, 1v/dia durante 14 dias G2. 60000 RE de vit. A, no 14º dia G3. 60000 RE de vit. A, no 14º dia + 20 mg/dia de Zn, 1v/dia durante 14 dias G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 12-35 meses que não haviam recebido suplementação de vitamina A nos últimos 4 meses residentes em favelas urbanas (653)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
Dijkhuizen <i>et al.</i> , ³⁷ 2001	Indonésia	G1. 10 mg/dia de Fe, 5 v/semana G2. 10 mg/dia de Zn, 5 v/semana G3. 10 mg/dia de Zn + 10 mg/dia de Fe, 5 v/semana G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 4 meses de zona rural (478)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos
Rivera <i>et al.</i> , ³⁸ 2001	México	G1. 1,2 RDA de vit. A + 1,5 RDA de Fe + 1,5 RDA de Zn + 1-1,5 RDA de 13 vitaminas e 6 minerais, 6 v/semana) G2. Placebo (12 meses)	Crianças de 8-14 meses de zona rural (319)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Maior ganho de estatura e aumento maior dos Z-escores de E/I em G1 nas crianças < 12 meses na linha de base do estudo

continua

Tabela 4 conclusão

Ensaio clínicos aleatórios examinando o efeito da suplementação medicamentosa com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	País	Grupos de estudo (duração da suplementação)	População (amostra)	Medidas de efeito	Principais resultados (efeitos da intervenção)
Thu <i>et al.</i> , ³⁹ 1999	Vietnã	G1. 8 mg/dia de Fe + 5 mg/dia de Zn + 333 µg/dia de retinol + 20 mg/dia de vit. C, 5 v/semana G2. 20 mg de Fe + 17 mg de Zn + 1700 µg de retinol + 20 mg de vit. C, 1 v/semana G3. Placebo (3 meses)	Crianças de 6-24 meses (163)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Maior ganho de estatura e aumento maior dos Z-escores de E/I em G1 e G2 do que em G3 nas crianças com <i>deficit</i> de estatura na linha de base do estudo
Smith <i>et al.</i> , ⁴⁰ 1999	Belize	G1. 70 mg de Zn, 1 v/semana G2. 3 030 RE de vit. A, 1 v/semana G3. 70 mg de Zn + 3 030 RE de vit. A, 1 v/semana G4. Placebo (6 meses)	Crianças de 22-66 meses com níveis baixos ou marginais de vitamina A e zinco (51 crianças recrutadas, 43 completaram a suplementação)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/I	- Maior ganho de estatura em G2 e G3 do que em G1 e G4 - Aumento maior dos Z-escores de E/I em G1, G2 e G3 do que em G4 - Maior ganho de peso e aumento maior dos Z-escores de P/I em G3 do que em G1, G2 e G4; e em G2 do que em G4 - Maior ganho de estatura e de peso e aumento maior dos Z-escores de E/I e P/I em G2 + G3 do que em G1 + G4
Rosado <i>et al.</i> , ⁴¹ 1997	México	G1. 20 mg/dia de Fe G2. 20 mg/dia de Zn G3. 20 mg/dia de Zn + 20 mg/dia de Fe G4. Placebo (12 meses)	Crianças de 18-36 meses de zona rural (219)	Peso (kg) Estatura (cm) Z-escores de E/I Z-escores de P/E Z-escores de P/I	- Sem efeitos positivos significativos

RDA= Recommended Dietary Allowance; ER= Equivalentes de Retinol; UI= Unidades Internacionais; E/I= Estatura para a idade; P/I= Peso para a idade; P/E= Peso para a estatura; Fe= Ferro; Zn= Zinco; G1= Grupo 1; G2= Grupo 2; G3= Grupo 3; G4= Grupo 4; vit.= vitamina.

entes do que a suplementação com ferro + vit. A e com relação à suplementação com vit. A, e um²¹ mostrou o maior efeito da suplementação com zinco + vit. A em relação à suplementação com múltiplos micronutrientes. Entre seis estudos,^{15,21,22,29,31,32} que avaliaram o efeito dessa intervenção sobre o crescimento ponderal, um¹⁵ verificou o maior efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes quando comparada à combinação de ferro + vit. A e o maior efeito da suplementação com vit. A em relação à suplementação com múltiplos micronutrientes, e um²¹ mostrou maior efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes do que com zinco + vit. A e do que com vit. A. De um total de sete estudos que analisaram o efeito da suplementação múltipla sobre o o crescimento global,^{15,21,22,29-32} um¹⁵ mostrou o maior efeito deste esquema em relação à suplementação com ferro + vit. A.

IV- Suplementação tripla vs suplementação dupla ou única

Um total de dois estudos avaliaram o impacto da suplementação tripla sobre o crescimento linear,^{24,28} dos quais um²⁴ mostrou maior o efeito da suplementação com zinco + ferro + vit. A do que com o esquema com zinco em crianças com *déficit* de estatura. Dos dois estudos identificados que testaram o impacto da suplementação tripla sobre o crescimento ponderal,^{24,28} nenhum mostrou a superioridade desse esquema em relação aos grupos de comparação. Do mesmo modo, nenhum dos dois estudos que avaliaram o impacto desta suplementação no crescimento global,^{24,28} demonstraram o maior efeito dessa intervenção.

V- Suplementação dupla vs suplementação única

Entre os 14 ensaios que avaliaram os efeitos da suplementação dupla em relação à suplementação única,^{15,21,23-27,33-37,40,41} no crescimento linear, um²⁴ mostrou maior efeito da suplementação com zinco + ferro quando comparado à suplementação com zinco em crianças com *déficit* de estatura, um⁴⁰ mostrou maior efeito da suplementação com zinco + vit. A do que com zinco, em crianças com deficiências de vit. A e de zinco e um²¹ mostrou maior efeito da suplementação com zinco + vit. A do que com a vit. A. Quanto aos 14 estudos que avaliaram os efeitos deste esquema sobre o crescimento ponderal,^{15,21,23-27,33-37,40,41} um⁴⁰ verificou o maior efeito da suplementação com zinco + vit. A quando comparada a suplementação com zinco e à suplementação com vit. A, em crianças com deficiências de zinco e de vit. A, um²⁷ demonstrou o maior efeito

da suplementação com zinco do que a combinação de zinco + ferro, um²⁶ mostrou maior efeito da suplementação com ferro do que com ferro + zinco, e um¹⁵ mostrou maior efeito da suplementação com vit. A do que com vit. A + ferro. Em relação aos 12 estudos que testaram o efeito da suplementação dupla sobre o crescimento global,^{15,23-27,33,34,36,37,40,41} dois^{27,33} mostraram o menor efeito da suplementação com zinco + ferro do que com zinco, um⁴⁰ mostrou maior efeito da suplementação com zinco + vit. A do que a suplementação com zinco ou a suplementação com vit. A, em crianças com deficiências de vit. A e de zinco, e um¹⁵ mostrou maior efeito da suplementação com vit. A do que com a combinação de vit. A + ferro.

Estudos de revisão sistemática com metanálise

Os estudos de revisão sistemática com metanálise incluídos⁴²⁻⁴⁵ estão caracterizados na Tabela 5. Todos os quatro estudos investigaram o impacto da suplementação com múltiplos micronutrientes vs placebo sobre o crescimento de crianças. Três estudos⁴³⁻⁴⁵ evidenciaram o impacto positivo da suplementação múltipla no crescimento linear, enquanto que dois apresentaram resultado similar sobre o crescimento ponderal.^{44,45} Allen *et al.*⁴⁴ constataram o maior efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes vs suplementação dupla ou única no crescimento linear e ponderal, exceto o efeito no crescimento linear de múltiplos micronutrientes vs ferro + ácido fólico. Ramakrishnan *et al.*⁴³ analisando dez estudos que analisaram o efeito da suplementação dupla, de ferro + zinco ou vit. A + zinco, vs placebo, não indicaram qualquer efeito positivo sobre o crescimento linear ou ponderal. Em nenhum dos estudos os impactos indicados no crescimento linear^{44,45} e no crescimento ponderal⁴⁵ estiveram condicionados ao estado nutricional das crianças.

Discussão

Na maioria dos países em desenvolvimento e em alguns grupos populacionais de países desenvolvidos, a alimentação habitual é insuficiente para suprir 100% dos micronutrientes requeridos para as crianças, principalmente os minerais ferro, zinco e cálcio, e em menor proporção algumas vitaminas, incluindo a vit. A.⁴⁶ Este dado alerta para a necessidade de, em algumas situações, se considerar a administração de suplementos nutricionais para aperfeiçoar o potencial genético de crescimento físico e prevenir o surgimento de doenças infec-

Tabela 5

Estudos de revisão sistemática com metanálise sobre o impacto da suplementação com vários micronutrientes no crescimento de crianças pré-escolares.

Autor, ano	Número de estudos	Estratégias de suplementação avaliadas	Impacto observado
De-Regil <i>et al.</i> , ⁴² 2011	8 (2 para o desfecho crescimento)	Múltiplos micronutrientes vs placebo (entre cinco e 15 nutrientes, composição mínima de zinco, ferro e vitamina A em forma de pó)	- Sem efeitos positivos significativos
Ramakrishnan <i>et al.</i> , ⁴³ 2009	30 (múltiplos micronutrientes: 20, suplementação dupla: 10)	Múltiplos micronutrientes vs placebo (três ou mais micronutrientes administrados como suplementos ou com alimentos fortificados) Suplementação dupla vs placebo (Fe + Zn vs placebo, vitamina A + Zn vs placebo)	- Impacto positivo da suplementação com múltiplos micronutrientes no crescimento linear - Suplementação dupla sem impacto no crescimento linear nem ponderal
Allen <i>et al.</i> , ⁴⁴ 2009	20	Múltiplos micronutrientes vs placebo Múltiplos micronutrientes vs dupla Múltiplos micronutrientes vs única	- Impacto positivo da suplementação com múltiplos micronutrientes no crescimento linear e ponderal (múltiplos micronutrientes vs placebo) - Maior efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes do que a suplementação com um ou dois micronutrientes no crescimento linear e ponderal, exceto para o efeito no crescimento linear de múltiplos micronutrientes vs ferro + ácido fólico - Impacto positivo no crescimento linear não condicionado ao estado nutricional (E/I, P/I) nem à idade da criança
Ramakrishnan <i>et al.</i> , ⁴⁵ 2004	14	Múltiplos micronutrientes vs placebo (administrados com alimentos fortificados)	- Impacto positivo da suplementação com múltiplos micronutrientes no crescimento linear e ponderal não condicionado ao estado nutricional (E/I, P/I, P/E, Hb)

E/I= Estatura para a idade; P/I= Peso para a idade; P/E= Peso para a estatura; Hb= Hemoglobina; Fe= Ferro; Zn= Zinco.

ciosas, além de ações de estímulo ao aleitamento materno, melhoria das condições sanitárias e da qualidade da dieta alimentar.^{46,47}

Entretanto, estudos de revisão sistemática têm fornecido evidências da ausência de efeito benéfico da suplementação isolada com ferro⁴⁸ ou com vit. A⁴⁵ sobre o crescimento. Com relação ao zinco, os resultados dos estudos têm sido contraditórios, demonstrando tanto seu efeito positivo,⁴⁹ quanto a ausência de impacto.⁴³ Como a condição nutricional pode influenciar a resposta a uma determinada intervenção,⁵⁰ além de fatores como a variabilidade das intervenções (inclusive o tempo de intervenção), seleção de grupos controle, faixa etária e características do local de estudo, a melhoria do estado nutricional da população de crianças, observada ao longo dos anos, pode ser uma possível explicação para tais resultados.⁴³ Assim, estratégias voltadas à melhoria e à prevenção dos problemas relacionados ao crescimento derivadas de políticas públicas seriam importantes, considerando-se que os benefícios da suplementação com micronutrientes isolados são pequenos. Nesse sentido, a suplementação com micronutrientes ainda é destacada por constituir uma medida custo-efetiva,^{43,46} tornando-se necessária a realização de mais estudos que investiguem o papel da suplementação com micronutrientes sobre o crescimento na população de crianças.

Nesta revisão, os resultados das análises dos ensaios clínicos controlados evidenciam que a administração de suplementos nutricionais contendo combinações de zinco, ferro e vit. A pode aumentar o potencial de crescimento das crianças. Apesar das análises mostrarem que esses efeitos são mais evidentes quando a suplementação é condicionada à vulnerabilidade biológica (menor idade) e/ou nutricional (deficiências de micronutrientes, *déficit* de estatura), não houve sinergismo desses achados com as conclusões obtidas nos estudos de revisão sistemática com metanálise. Rivera Dommarco *et al.*,⁴ através da revisão de cinco estudos que avaliaram múltiplos micronutrientes *vs* placebo concluíram, também, sobre o impacto positivo da suplementação no crescimento linear condicionado a crianças menores de 12 meses e a crianças com *déficit* de estatura. Para outras estratégias de intervenção, resultados similares foram apontados pelos pesquisadores.⁵¹

Com base nos dados dos ensaios clínicos controlados, constatou-se que a mais forte evidência do efeito positivo da suplementação múltipla sobre o crescimento proveio das comparações da suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* placebo ou dieta habitual, principalmente em relação ao cresci-

mento linear de crianças menores de 12 meses. Ao contrário, a comparação dos efeitos da suplementação tripla ou dupla *vs* placebo não mostrou o maior efeito dessa intervenção. Esses resultados convergem com as evidências fornecidas pelas revisões sistemáticas selecionadas neste estudo, em relação ao efeito da suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* placebo, bem como em relação à ausência de evidências do impacto positivo da suplementação dupla *vs* placebo. Esses resultados são importantes, pois além de fortalecerem as evidências sobre o efeito benéfico da estratégia de suplementação múltipla com micronutrientes indicam importantes semelhanças metodológicas na condução das pesquisas.

A análise dos ensaios que analisaram os efeitos da suplementação com múltiplos micronutrientes *vs* suplementação tripla, dupla ou única chamam a atenção para a necessidade de se conduzir mais estudos comparando o efeito dessas estratégias. Entretanto, o maior efeito desta suplementação em relação à suplementação dupla ou única (exceto para o ferro) ficou claramente evidenciada no estudo conduzido por Allen *et al.*⁴⁴

Em relação à suplementação dupla *vs* suplementação única, os resultados sugerem que o efeito da suplementação com um único micronutriente não parece ser significativo nas crianças com coexistência de deficiências de micronutrientes ou com *déficit* de estatura. Além disso, mostra que o efeito da suplementação com zinco e ferro ou com ferro e vit. A sobre o crescimento não parece ser maior entre as crianças eutróficas, ou seja, a suplementação com um único micronutriente parece ter maior efeito, enquanto que a suplementação com zinco e vit. A possui efeito positivo. Essas conclusões necessitam ser confirmadas ou refutadas em futuros estudos de revisão sistemática com metanálise. É importante destacar que a interpretação desses resultados levou em consideração as interações existentes entre os micronutrientes e o efeito negativo de alguns deles na absorção de outros. O ferro e o zinco apresentam mecanismos de absorção e transporte similares, podendo o ferro inibir a absorção ou biodisponibilidade de zinco e, portanto, o seu efeito no crescimento linear quando suplementados de forma simultânea.⁴⁹ A vit. A, por sua vez, apresenta interação positiva na absorção e função do zinco.²¹ Futuros estudos necessitam ser delineados de forma a considerar tais fatores, sobretudo em relação à combinação com ferro e vit. A.

Cabe ressaltar que as evidências dos efeitos benéficos da suplementação com micronutrientes se referem não apenas ao crescimento, mais igualmente

no desenvolvimento mental e motor,⁵² além da proteção contra doenças infecciosas.⁴⁷ Além disso, deve-se considerar as repercussões benéficas de longo prazo da suplementação múltipla com micronutrientes, uma vez que a prevenção do *déficit* de estatura no início da vida evita complicações futuras como o acúmulo de gordura corporal, obesidade e doenças crônicas associadas.⁵³

Adicionalmente, o efeito da idade, especialmente nos primeiros dois anos de vida, necessita ser um fator a ser considerado nas análises, uma vez que constitui um fator que influencia o crescimento independentemente do efeito da suplementação. Nessa fase da vida, existe maior vulnerabilidade a doenças infecciosas e desnutrição, maior chance de se obter efeitos positivos da suplementação, assim como maior chance de reversão de *déficits* de estatura e de danos decorrentes das deficiências de micronutrientes.^{30,50,51,54}

No contexto da saúde pública cabe reforçar que as intervenções focadas na alimentação (fortificação, diversificação alimentar, educação alimentar e nutricional) apresentam vantagens relacionadas à adição de nutrientes na forma em que é consumido, o que facilita sua integração à dieta habitual e oferece a possibilidade de ser fonte adicional de energia e proteína de alta qualidade com efeitos diretos no sistema hormonal ligado ao crescimento.⁴ Nesse sentido, esta estratégia de prevenção pode se apresentar mais vantajosa do que a suplementação com micronutrientes, em termos de custo-efetividade,⁵⁵ reconhecendo, ainda, a importância de sistemas alimentares sustentáveis para assegurar a segurança alimentar.⁵⁶ No entanto, cabe ressaltar que a opção por essa estratégia não reduz o importante papel da suplementação, sobretudo em determinados grupos, como as crianças com deficiências, nas quais a fortificação universal não oferece o aporte de micronutrientes adequados às suas necessidades desse grupo populacional.⁵⁵

A aplicação das evidências científicas na definição de políticas e programas (governamentais e não governamentais) de alimentação e nutrição direcionados às crianças pré-escolares é importante para aumentar a sua efetividade. Esses programas devem englobar ações de promoção do aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade, das boas práticas de alimentação complementar, a suplementação alimentar, além de ações voltadas às melhorias das condições de abastecimento de água, saneamento e higiene e a suplementação com micronutrientes, para a prevenção de doenças infecciosas e de problemas no crescimento linear.^{47,51} As experiências de países, como o México e o Brasil,

podem servir de exemplo de ações direcionadas à prevenção de deficiências de micronutrientes para outros países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. No México, o programa nacional de fortificação com zinco e outros micronutrientes realiza adição desses nutrientes às farinhas de trigo e milho, que são usadas na preparação do pão e tortilhas, os dois principais alimentos no país.⁵⁷ No Brasil, destacam-se o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, que preconiza a suplementação com ferro às gestantes e crianças até 18 meses de vida, o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A, que prevê a suplementação com essa vitamina a crianças com até cinco anos e puérperas residentes em regiões de vulnerabilidade, e o programa de fortificação das farinhas com ferro e ácido fólico.^{58,59} Entretanto, a recomendação da suplementação com múltiplos micronutrientes ainda é limitada.⁴⁴ Desse modo, os resultados do presente trabalho tornam-se importantes no processo de tomada de decisão, na medida em que buscam fornecer evidências dos efeitos da suplementação com múltiplos micronutrientes.

No âmbito da definição das políticas, apesar de reconhecermos as limitações do índice peso/idade na identificação da natureza do agravo nutricional, considera-se seu uso importante por constituir uma medida sensível dos problemas nutricionais nos primeiros anos da vida, que tem sido utilizada mundialmente no acompanhamento individual do crescimento de crianças e na avaliação do impacto de intervenções nutricionais.⁵⁹

Conclui-se que apesar de existirem fortes evidências dos efeitos benéficos do zinco, ferro e vit. A, bem como das estratégias de suplementação com esses micronutrientes na saúde e bem estar das crianças, mais estudos são necessários para uma melhor discriminação dos efeitos desses micronutrientes no crescimento. Conclui-se também que existem evidências sobre os efeitos positivos da suplementação com múltiplos micronutrientes sobre o crescimento linear, particularmente quando comparada à suplementação dupla ou única. Quanto à suplementação dupla, os resultados mostram que a combinação de zinco e vit. A constitui a melhor opção devido aos mecanismos absorptivos positivos. As questões mais importantes para futuras pesquisas se referem ao efeito da suplementação tripla em relação às outras opções (placebo, única, dupla, múltipla) e à possível influência da condição nutricional e/ou idade das crianças na análise dos efeitos da suplementação. O esclarecimento dessas questões são relevantes para orientar estratégias de prevenção tecnicamente factíveis e custo-efetivas.

Referências

- Macêdo EMC. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. *Rev Paul Pediatr.* 2010; 28 (3): 329-36.
- Orlonski S, Dellagrana RA, Rech CR, Araújo ED. Estado nutricional e fatores associados ao déficit de estatura em crianças atendidas por uma unidade de ensino básico de tempo integral. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2009; 19 (1): 54-62.
- Bueno AL, Czepielewski MA. Micronutrientes envolvidos no crescimento. *Rev HCPA.* 2007; 27 (3): 47-56.
- Rivera Dommarco J, Hotz C, Gonzalez de Cossio T, Neufeld L, Garcia Guerra A. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: a review of results from community-based supplementation trials. *J Nutr.* 2003; 133 (11 Suppl. 2): 4010-20.
- Sena KCM, Pedrosa LFC. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. *Rev Nutr.* 2005; 18 (2): 251-9.
- Silva LSV, Thiapó AP, Souza GG, Sauders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2007; 7 (3): 237-44.
- Bhan MK, Sommerfelt H, Strand T. Micronutrient deficiency in children. *Br J Nutr.* 2001; 85 (2): 199-03.
- Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 786-91.
- Gibson RS, Hotz C. Nutritional causes of linear growth faltering in infants during the complementary feeding period. In: Martorell R, Haschke F, editors. *Nutrition and Growth. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p.159-92.
- Hadi H, Stoltzfus RJ, Dibley MJ, Moulton LH, West KP Jr, Kjolhede CL, Sadjimin T. Vitamin A supplementation selectively improves the linear growth of Indonesian preschool children: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (2): 507-13.
- Lindsay H, Allen LH, Peerson JM, Olney DK. Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr.* 2009; 139: 1022-30.
- Branca F, Ferrari M. Impact of micronutrient deficiencies on growth: the Stunting Syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2002; 46 (Suppl. 1): 8-17.
- Samadpour K, Long KZ, Hayatbakhsh R, Marks GC. Randomised comparison of the effects of Sprinkles and Foodlets with the currently recommended supplement (Drops) on micronutrient status and growth in Iranian children. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65 (12): 1287-94.
- Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, Hiremath G, Sarkar A, Dutta A, Menon VP, Black RE. Micronutrient fortified milk improves iron status, anemia and growth among children 1-4 years: a double masked, randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2010; 5 (8): e12167.
- Chen K, Li TY, Chen L, Qu P, Liu YX. Effects of vitamin A, vitamin A plus iron and multiple micronutrient-fortified seasoning powder on preschool children in a suburb of Chongqing, China. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2008; 54 (6): 440-7.
- Adu-Afarwuah S, Lartey A, Brown KH, Zlotkin S, Briend A, Dewey KG. Randomized comparison of 3 types of micronutrient supplements for home fortification of complementary foods in Ghana: effects on growth and motor development. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 412-20.
- Faber M, Kvalsvig JD, Lombard CJ, Benadé AJ. Effect of a fortified maize-meal porridge on anemia, micronutrient status, and motor development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82 (5): 1032-9.
- Oelofse A, Van Raaij JM, Benadé AJ, Dhansay MA, Tolboom JJ, Hautvast JG. The effect of a micronutrient-fortified complementary food on micronutrient status, growth and development of 6- to 12-month-old disadvantaged urban South African infants. *Int J Food Sci Nutr.* 2003; 54 (5): 399-407.
- Lartey A, Manu A, Brown KH, Peerson JM, Dewey KG. A randomized, community-based trial of the effects of improved, centrally processed complementary foods on growth and micronutrient status of Ghanaian infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 391-404.
- Simondon KB, Gartner A, Berger J, Cornu A, Massamba A, San Miguel JL, et al. Effect of early, short-term supplementation on weight and linear growth of 4-7-mo-old infants in developing countries: a four-country randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64 (4): 537-45.
- Chen L, Liu YF, Gong M, Jiang W, Fan Z, Qu P, Chen J, Liu YX, Li TY. Effects of vitamin A, vitamin A plus zinc, and multiple micronutrients on anemia in preschool children in Chongqing, China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21 (1): 3-11.
- Ramakrishnan U, Neufeld LM, Flores R, Rivera J, Martorell R. Multiple micronutrient supplementation during early childhood increases child size at 2 y of age only among high compliers. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (4): 1125-31.
- Dijkhuizen MA, Winichagoon P, Wieringa FT, Wasantwisut E, Utomo B, Ninh NX, Hidayat A, Berger J. Zinc supplementation improved length growth only in anemic infants in a multi-country trial of iron and zinc supplementation in South-East Asia. *J Nutr.* 2008; 138 (10): 1969-75.
- Fahmida U, Rumawas J, Utomo B, Patmonodewo S, Schultink W. Zinc-iron, but not zinc-alone supplementation, increased linear growth of stunted infants with low haemoglobin. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16 (2): 301-9.
- Olney DK, Pollitt E, Kariger PK, Khalfan SS, Ali NS, Tielsch JM, Sazawal S, Black R, Allen LH, Stoltzfus RJ. Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5- to 11-mo old. *J Nutr.* 2006; 136 (9): 2427-34.
- Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, Yamborisut U, Boonpradern A, Pongcharoen T, Sranacharoengpong K, Russameesopaphorn W. Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural communities of northeast Thailand. *J Nutr.* 2006; 136 (9): 2405-11.

27. Berger J, Ninh NX, Khan NC, Nhien NV, Lien DK, Trung NQ, Khoi HH. Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60 (4): 443-54.
28. Giovannini M, Sala D, Usuelli M, Livio L, Francescato G, Braga M, Radaelli G, Riva E. Double-blind, placebo-controlled trial comparing effects of supplementation with two different combinations of micronutrients delivered as sprinkles on growth, anemia, and iron deficiency in cambodian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42 (3): 306-12.
29. López de Romaña G, Cusirramos S, López de Romaña D, Gross R. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, growth, and morbidity of Peruvian infants. *J Nutr.* 2005; 135 (Suppl. 3): 646S-52.
30. Hop le T, Berger J. Multiple micronutrient supplementation improves anemia, micronutrient nutrient status, and growth of Vietnamese infants: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr.* 2005; 135 (Suppl. 3): 660S-5.
31. Smuts CM, Dhnasay MA, Faber M, van Stuijvenberg ME, Swanevelder S, Gross R, Benadé AJ. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, and growth in South African infants. *J Nutr.* 2005; 135 (Suppl. 3): 653S-9.
32. Untoro J, Karyadi E, Wibowo L, Erhardt MW, Gross R. Multiple micronutrient supplements improve micronutrient status and anemia but not growth and morbidity of Indonesian infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr.* 2005; 135 (Suppl. 3): 639S-45.
33. Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R, Persson LA. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 729-36.
34. Zlotkin S, Arthur P, Schauer C, Antwi KY, Yeung G, Piekarz A. Home-fortification with iron and zinc sprinkles or iron sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children. *J Nutr.* 2003; 133 (4): 1075-80.
35. Yang YX, Han JH, Shao XP, He M, Bian LH, Wang Z, Wang GD, Men JH. Effect of micronutrient supplementation on the growth of preschool children in China. *Biomed Environ Sci* 2002; 15 (3): 196-02.
36. Rahman MM, Tofail F, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Short-term supplementation with zinc and vitamin A has no significant effect on the growth of undernourished Bangladeshi children. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75 (1): 87-91.
37. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal S. Effects of Iron and Zinc Supplementation in Indonesian Infants on Micronutrient Status and Growth. *J Nutr.* 2001; 131: 2860-5.
38. Rivera JA, González-Cossío T, Flores M, Romero M, Rivera M, Téllez-Rojo MM, Rosado JL, Brown KH. Multiple micronutrient supplementation increases the growth of Mexican infants. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74: 657-63.
39. Thu B, 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.
40. Smith CJ, Makdani D, Hegar A, Rao D, Douglass LW. Vitamin A and Zinc Supplementation of Preschool Children. *J American Coll Nut.* 1999; 18(3): 213-22.
41. Rosado JL, Lopez P, Muñoz E, Martinez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 13-9.
42. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Walleter S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Issue 9: CD008959.
43. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 191-03.
44. Allen LH, Peerson JM, Olney DK. Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr.* 2009; 139: 1022-30.
45. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin A or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr.* 2004; 134: 2592-602.
46. Allen LH, Gillespie SR. What works? A review of the efficacy and effectiveness of nutrition interventions. Manila, Philippines: ADB; 2001.
47. Imdad A, Sadig K, Bhutta ZA. Evidence-based prevention of childhood malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14 (3): 276-85.
48. Sachdev HPS, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2006; 9 (7): 904-20.
49. Imdad A, Bhutta ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health.* 2011; 11 (Suppl. 3): S22.
50. Queiroz D, Paiva AA, Gama JSFA, Lima ZN, Figueroa Pedraza D. Índices antropométricos e retinolemia em crianças menores de cinco anos do estado da Paraíba. *Rev Nutr.* 2013; 26 (5): 563-70.
51. Valle NJ, Santos IS, Gigante DP. Intervenções nutricionais e crescimento infantil em crianças de até dois anos de idade: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública.* 2004; 20 (6): 1458-67.
52. Szajewska H. The role of meta-analysis in the evaluation of the effects of early nutrition on mental and motor development in children. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (Suppl. 6): 1889S-95.
53. Santos CDL, Clemente APG, Martins PA, Sawaya AL. Influência do déficit de estatura nos desvios nutricionais em adolescentes e pré-adolescentes. *Rev Nutr.* 2009; 22 (2): 187-94.
54. Victora C. Los mil días de oportunidad para intervenciones nutricionales. De la concepción a los dos años de vida. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110 (4): 311-7.

55. Valencia-Mendoza A, Danese-dlSantos LG, Sosa-Rubí SG, Aracena-Genao B. Costo-efectividad de prácticas en salud pública: revisión bibliográfica de las intervenciones de la Iniciativa Mesoamericana de Salud. *Salud Publica Mex.* 2011; 53 (Supl. 3): S375-85.
56. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Una población sana depende de sistemas alimentarios saludables: Día Mundial de la Alimentación 16 de octubre de 2013. Roma: FAO; 2013.
57. International Zinc Nutrition Consultative Group. Fortificação com zinco. Resumo Técnico n. 4; 2007.
58. Jaime PC, Silva ACF, Lima AMC, Bortolini GA. Ações de alimentação e nutrição na atenção básica: a experiência de organização no Governo Brasileiro. *Rev Nutr.* 2011; 24 (6): 809-24.
59. Araújo ACT, Campos JADB. Subsídios para a avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes por meio de indicadores antropométricos. *Alim Nutr.* 2008; 19 (2): 219-25.

Recebido em 8 de agosto de 2013

Versão final apresentada em 10 de dezembro de 2013

Aprovado em 6 de janeiro de 2014