

Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years

Relação entre deficiência de ferro e anemia em crianças de até 4 anos de idade

Gisele Ane Bortolini¹, Márcia Regina Vitolo²

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de anemia, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro em uma coorte de crianças.

Métodos: Estudo de coorte aninhado a um ensaio de campo randomizado. As crianças foram selecionadas ao nascimento na maternidade do único hospital público da cidade de São Leopoldo (RS), Brasil. O presente estudo avaliou o estado nutricional de ferro (hemoglobina e ferritina sérica) quando essas crianças apresentavam idade de 12-16 meses e, posteriormente, na idade de 3-4 anos. A anemia foi definida pela concentração de hemoglobina < 11,0 g/dL; a deficiência de ferro, por ferritina sérica < 15,0 µg/L; e a anemia por deficiência de ferro, pela presença de concentrações de hemoglobina < 11,0 g/dL com deficiência de ferro.

Resultados: Na idade de 12-16 meses, a prevalência geral de anemia, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro foi de 63,7, 90,3 e 58,8%, respectivamente. Esses valores, para a faixa etária de 3-4 anos, foram de 38,1, 16,1 e 7,4%, respectivamente. Na idade de 12-16 meses, 95% dos casos de anemia foram associados à deficiência de ferro, e na idade de 3-4 anos, apenas 19,3% dos casos.

Conclusões: Observou-se que a deficiência de ferro foi a principal causa da anemia no segundo ano de vida, porém não na idade de 3-4 anos. Assim, enfatiza-se que a anemia em crianças de idade pré-escolar pode ter outras etiologias e merece avaliações cuidadosas.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(6):488-492: Criança, deficiências nutricionais, pré-escolar.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in a cohort of children.

Methods: A cohort study nested in a randomized field trial. Children were recruited at birth at the maternity unit of the only public hospital in the city of São Leopoldo, southern Brazil. This study assessed iron status (hemoglobin and serum ferritin) when children were 12-16 months old and later at the age of 3-4 years. Anemia was defined as hemoglobin concentration < 11.0 g/dL; iron deficiency as serum ferritin < 15.0 µg/L; and iron deficiency anemia as hemoglobin concentration < 11.0 g/dL with iron deficiency.

Results: At age 12-16 months, the overall prevalence of anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia was 63.7, 90.3 and 58.8%, respectively. The values for age group 3-4 years were 38.1, 16.1 and 7.4%, respectively. At age 12-16 months, 95% of anemia cases were associated with iron deficiency against only 19.3% of cases at age 3-4 years.

Conclusions: Iron deficiency was the main cause of anemia in the second year of life, but not at age 3-4 years. Thus, we point out that anemia in preschool children may have other causes and deserves careful assessment.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(6):488-492: Infant, nutritional deficiency, preschool child.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS)¹, em recente publicação, apresentou uma análise global da prevalência de anemia no mundo, no período de 1993-2005. Em termos globais, a anemia afeta 1,62 bilhões de pessoas (IC95% 1,50-

1,74 bilhões). As crianças em idade pré-escolar são as mais afetadas, com prevalência de 47,4% (293 milhões). Também se estima que a prevalência de deficiência de ferro (DF) seja 2,5 vezes maior que a prevalência de anemia².

1. Mestre, Ciências Médicas. Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS.
2. Pós-doutorado, Nutrição. Professora adjunta, Departamento de Nutrição, UFCSPA, Porto Alegre, RS.

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

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

Como citar este artigo: Bortolini GA, Vitolo MR. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):488-492.

Artigo submetido em 07.07.10, aceito em 08.09.10.

doi:10.2223/JPED.2039

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) de 2006³ avaliou, pela primeira vez em nível nacional, a prevalência de anemia em crianças e observou que 20,9% das crianças de zero a 59 meses apresentavam anemia, ou seja, aproximadamente 3 milhões de crianças brasileiras. A ocorrência de anemia em crianças tem sido explorada por diversos estudos no Brasil nos últimos 20 anos. Um estudo de revisão sistemática, realizado no país, sumariza os resultados de 53 estudos realizados no período de 1996-2007, nos mais diversos âmbitos, e mostra que os dados medianos para a prevalência de anemia nesse mesmo grupo etário foram de 53%, sendo que as maiores prevalências são observadas em crianças menores de 24 meses⁴.

No Brasil, não existem dados da prevalência nacional ou regional da DF e poucos estudos avaliaram a prevalência da DF ou anemia por DF (ADF) em crianças. Os resultados mostram que a prevalência de ADF é de aproximadamente 50%⁵⁻⁸. No entanto, os poucos estudos que incluíram outros parâmetros para a determinação da DF não discriminaram as diferentes faixas etárias. Assim, o presente estudo objetivou avaliar a prevalência da anemia, DF e ADF em uma coorte de crianças acompanhadas desde o nascimento nas faixas etárias de 12-16 meses e 3-4 anos.

Métodos

Este estudo caracteriza-se por uma coorte aninhada a um ensaio de campo randomizado de crianças recrutadas ao nascimento no hospital Centenário, o único da cidade de São Leopoldo (RS), somente nos setores de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS). Os recém-nascidos elegíveis para o estudo tinham peso de nascimento maior de 2.500 g e idade gestacional maior que 37 semanas. As mães foram convidadas a participar após esclarecimento do protocolo de pesquisa, que incluiu diferenças entre grupos-controle e intervenção para implementação de um programa de intervenção nutricional durante o primeiro ano de vida da criança. O cálculo do tamanho da amostra foi para um estudo maior, baseando-se em uma frequência de aleitamento materno exclusivo até os 4 meses de 21,6% no grupo-controle e estimando uma diferença de 65% na frequência dessa prática entre os grupos após a intervenção. Outros parâmetros para esse cálculo foram: poder de 80% e nível de confiança de 95%, o que determinou um tamanho amostral de 177 crianças em cada grupo, totalizando 354 crianças. Considerando uma previsão de perdas de 25%, foram recrutados 500 pares mãe-filho para que o número amostral fosse atingido. A metodologia do estudo inicial foi detalhada em publicação anterior⁹.

O programa de intervenção não influenciou na prevalência de anemia entre as crianças, o que permitiu que elas fossem analisadas para esse propósito, independentemente do grupo de origem. As crianças foram avaliadas na idade de 12-16 meses ($n = 397$) e, posteriormente, quando apresentavam 3-4 anos de idade ($n = 354$). A amostra para avaliação do estado nutricional de ferro foi menor devido às perdas por recusas dos pais ou impossibilidade da coleta de sangue. Entre a primeira avaliação e a segunda, não houve intervenção

nutricional que pudesse influenciar a condição nutricional dessas crianças.

Avaliação do estado nutricional de ferro

Todas as crianças avaliadas na idade de 12-16 meses e, posteriormente, na idade de 3-4 anos foram convidadas a realizar os exames para avaliação do estado nutricional de ferro. Assim, sempre que possível, em jejum, uma amostra por punção venosa foi coletada de cada criança. Nessa primeira avaliação, foram obtidas 369 amostras de hemoglobina (Hb) e 289 amostras de ferritina sérica (FS). Aos 4 anos, a Hb foi avaliada em 354 crianças, a FS, em 321, e a proteína C-reativa (PCR), em 318 crianças. A Hb foi analisada por um contador Coulter, a FS foi medida utilizando um *kit* comercial de ELISA, e os valores de PCR foram mensurados através do teste de alta sensibilidade (limite de detecção 0,2 mg/L) usando um sistema Turbitimer Behring.

As variáveis de desfecho utilizadas foram anemia, DF e ADF. A anemia foi definida pela presença de Hb < 11 g/dL; a DF, pela ferritina < 15,0 µg/L; e a ADF, pela presença concomitante de Hb < 11 g/dL e ferritina < 15,0 µg/L. Aos 4 anos, a concentração de PCR foi utilizada como marcador de inflamação, uma vez que a infecção induzida por inflamação pode aumentar as concentrações de ferritina independentemente do *status* de ferro. Sinais de infecção ou inflamação foram definidos como a concentração de PCR ≥ 6 mg/L, sendo que as crianças que apresentaram valores inferiores a este foram excluídas das análises^{2,10}.

Análises estatísticas

O banco de dados foi organizado no programa Epi-Info versão 6.4 com dupla digitação para posterior *validate*. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 13. Como este estudo está aninhado a um estudo de campo randomizado⁸, a prevalência de anemia, DF e ADF foi comparada entre o grupo intervenção (I) e o controle (C) para demonstrar que a intervenção não teve efeito sobre o *status* de ferro. A confirmação dessa hipótese permite que as crianças dos dois grupos sejam analisadas em conjunto, aumentando, assim, o poder do estudo. A prevalência não diferiu entre os grupos na idade de 12-16 meses – anemia (I: 66%; C: 60,1%), DF (I: 89,5%; C: 91%) e ADF (I: 56,8%; C: 52%) – e também não diferiu na idade de 3-4 anos – anemia (I: 41%; C: 40,7%), DF (I: 15,1%; C: 17,1%) e ADF (I: 7,9%; C: 7,4%).

A análise univariada expressa a frequência das variáveis sob a forma de proporções. O qui-quadrado de Pearson foi utilizado para variáveis categóricas, que avaliaram a associação de sexo e os desfechos avaliados. Foram considerados significantes os valores $p < 0,05$.

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS). No momento da entrevista domiciliar, apresentou-se ao responsável o termo de consentimento

livre e esclarecido, com todas as informações dos procedimentos a serem empregados na pesquisa, como também a garantia de sigilo das informações prestadas e a possibilidade de se recusar a participar da investigação. Somente após a concordância e assinatura do termo de consentimento pelo responsável, os entrevistadores iniciaram a coleta. Nos dois momentos de avaliação, todas as crianças foram avaliadas (medidas antropométricas e sangue de medição de ferro) e foram realizados exames de desenvolvimento. As crianças que apresentaram excesso de peso, baixa estatura, desnutrição, problemas dentários ou problemas de desenvolvimento foram encaminhadas a profissionais da atenção primária para avaliação e tratamento.

Resultados

A caracterização socioeconômica das famílias das crianças, no início do estudo, mostrou que 18,9% (75/397) das mães eram adolescentes, 58,5% tinham menos de 8 anos de escolaridade, e 65,7% (257/391) não apresentavam ocupação remunerada. Em relação à renda familiar, 71,9% das famílias possuíam renda \leq três salários mínimos. Entre as crianças, 56,4% eram do sexo masculino. Na primeira avaliação dos desfechos do estudo, as crianças apresentavam média de idade

de 12,95 \pm 1,15 meses (variação: 11,84-16,25 meses); na segunda avaliação, as crianças apresentavam média de idade de 47,74 \pm 2,68 meses (variação: 37,68-58,18 meses).

Na idade de 12-16 meses, as prevalências de anemia, DF e ADF foram de 63,7, 90,3 e 58,8%, respectivamente (Tabela 1). Das crianças com anemia, nessa idade, 95% (171/180) apresentaram DF. Na idade de 3-4 anos, as prevalências de anemia, DF e ADF foram de 38,1, 16,1 e 7,4%, respectivamente. Entre as crianças com anemia, 19,3% (22/114) apresentaram DF. Foram excluídas das análises, 18 crianças (5,7%) que apresentaram PCR elevada. Os resultados de acordo com o sexo mostraram que as prevalências de DF e ADF foram estatisticamente maiores para os meninos quando comparadas com o grupo de meninas somente para a faixa etária de 12-16 meses (Tabela 2).

Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que a DF foi associada à anemia em 95% dos casos das crianças avaliadas na idade de 12-16 meses; entretanto, na idade de 3-4 anos, essa proporção foi inferior a 20%. A OMS^{1,2} estima que metade dos casos de anemia são causados por DF, e que a DF seria 2,5 vezes maior que a prevalência de anemia. Entretanto,

Tabela 1 - Prevalência* de anemia, deficiência de ferro, anemia por deficiência de ferro e microcitose em crianças de baixa renda, de acordo com a idade

Idade	Anemia (n)	DF (n)	ADF (n)	Microcitose (n)
12-16 meses	63,7 (235/369)	90,3 (261/289)	58,8 (170/289)	51,1 (187/366)
3-4 anos	38,1 (114/299)	16,1 (48/298)	7,4 (22/298)	32,8 (98/299)

ADF = anemia por deficiência de ferro; DF = deficiência de ferro.
* Em %.

Tabela 2 - Prevalência* de anemia, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro em crianças, de acordo com a idade e o sexo

Idade/sexo	Anemia (n)	p	DF (n)	p	ADF (n)	p
12-16 meses						
Masculino	68,8 (148)	0,017	91,0 (152)	0,635	59,1 (107)	0,039
Feminino	56,8 (88)		89,3 (109)		47,4 (63)	
3-4 anos						
Masculino	41,2 (70)	0,213	19,5 (33)	0,066	8,3 (14)	0,496
Feminino	34,1 (44)		11,6 (15)		6,2 (8)	

ADF = anemia por deficiência de ferro (hemoglobina < 11 g/dL e ferritina < 15 μ g/L);
DF = deficiência de ferro (ferritina < 15 μ g/L); p = qui-quadrado de Pearson.
* Em %.

nosso estudo mostrou que esse conceito não se aplica em crianças maiores de 2 anos. Estudos realizados com crianças em outros países encontraram resultados semelhantes aos apresentados neste artigo, sendo que níveis séricos baixos de retinol e ácido fólico foram observados em crianças com anemia^{11,12}. Investigação realizada na Região Nordeste do Brasil com gestantes mostrou que a DF não foi a principal causa da anemia na amostra estudada. A prevalência de anemia observada foi de 56,6%, e a prevalência de ADF foi de 10,7%¹³.

Já é bem estabelecido que as deficiências de vitamina B12 e ácido fólico são determinantes de anemia na ausência de DF, porém as deficiências de vitamina A, riboflavina e vitamina C também têm sido descritas como possíveis causas de anemia, embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não estejam totalmente esclarecidos^{14,15}. Dois estudos realizados com crianças apresentaram resultados sugestivos de deficiência de outros micronutrientes, como vitamina B12, ácido fólico e vitamina A, após intervenção com suplementos de ferro isolado^{16,17}. Entretanto, em nosso estudo, a anemia nas crianças em idade pré-escolar não parece estar associada à deficiência de B12 e ácido fólico em virtude da alta prevalência de microcitose. Em crianças na idade escolar da Tailândia, as hemoglobinopatias, os baixos níveis séricos de vitamina A e a idade das crianças foram os principais preditores da concentração de Hb¹².

No Brasil, um recente estudo nacional mostrou baixa frequência de anemia falciforme na população investigada³. Também é importante destacar que a microcitose não está presente na anemia falciforme, com exceção dos casos de co-herança com talassemia. Estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul analisou amostras de sangue de recém-nascidos triados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal e mostrou que, dentre as 437.787 amostras de recém-nascidos analisadas, 6.391 apresentaram padrão de Hb anormal. Destes, 48 casos (0,01%) eram de anemia falciforme, um recém-nascido era homocigoto para a talassemia β , 6.272 (1,4%) recém-nascidos eram heterocigotos para Hb S, C ou D e 71 (0,02%) recém-nascidos eram portadores de Hb variantes raras¹⁸. Assim, a baixa prevalência de anemia falciforme e talassemias observada no país e no estado não poderiam justificar a alta prevalência de anemia sem DF em crianças na idade pré-escolar observada neste estudo.

Outros fatores não nutricionais implicados na etiologia da anemia incluem infecções parasitárias, tais como a malária e a ancilostomíase. Entretanto, no Brasil, 99,5% dos casos de malária ocorrem nas Regiões Norte e Centro-Oeste¹⁹ do país, e a presença de ancilostomíase em pré-escolares está associada à DF, condição não encontrada em nosso estudo. Dessa forma, esses fatores não explicariam os resultados aqui demonstrados. Outro aspecto que merece destaque é a presença de anemia e microcitose com estoques adequados de ferro em pré-escolares de baixa renda. A mobilização do ferro é reduzida na presença de deficiência de vitamina A²⁰; assim, pode ser uma das hipóteses que justificam os resultados observados neste estudo, uma vez que a PNDS de 2006 mostrou que 17,4% das crianças brasileiras menores de 5 anos apresentavam deficiência de vitamina A³. Outra

hipótese possível pode estar relacionada ao papel da hepcidina, produzida pelo fígado para o metabolismo do ferro. Quando os estoques de ferro estão repletos, esse peptídeo inibe a liberação de ferro do sistema retículo-endotelial para a circulação junto à transferrina. Se, por alguma razão, existir alta atividade da hepcidina, esse fato poderia explicar o fenômeno de que o ferro armazenado não seria liberado para circulação junto à transferrina, resultando em alto nível de FS e baixa atividade de hematopoiese^{21,22}.

A ausência da dosagem de PCR para o primeiro inquérito realizado entre as crianças poderia ser uma limitação do estudo, pois a dosagem de PCR tem como objetivo identificar as crianças com infecções e excluir essas crianças das análises, uma vez que podem apresentar níveis elevados de ferritina como resultado de uma infecção e, assim, levar a uma maior ocorrência de falsos negativos para DF. Como a prevalência da DF nessa faixa etária (12-16 meses) foi de 95%, a não exclusão das crianças com infecções não interferiu nas conclusões deste estudo. Por motivos éticos, todas as crianças que foram diagnosticadas com anemia na idade de 12-16 meses receberam a prescrição para fazer uso de sulfato ferroso por um período de 3 meses. Como não houve o acompanhamento das crianças após esse período, o nível de adesão ao tratamento não foi avaliado. Assim, como o intervalo entre a primeira e segunda avaliação da anemia foi de aproximadamente 2 anos, não acreditamos que a baixa prevalência de DF como causa da anemia nas crianças em idade de 3-4 anos possa ser atribuída a esse fator.

Outro aspecto que pode justificar a baixa prevalência da ocorrência da DF nas crianças em idade pré-escolar é a capacidade de ingerir maior volume de alimentos – e, consequentemente, maior quantidade de ferro, especialmente dos alimentos à base de farinhas de trigo e milho, que, atualmente, são fortificadas – do que quando apresentavam 12-16 meses.

Destacam-se, ainda, as maiores prevalências de anemia e ADF entre os meninos na faixa etária de 12-16 meses, as quais podem ser explicadas pela intensa velocidade de crescimento no primeiro ano de vida, sendo que essa velocidade é maior para o sexo masculino quando comparada com as meninas nesse período. Esse processo aumenta o requerimento de ferro, que muitas vezes não é suprido pela alimentação em função da baixa biodisponibilidade do ferro. Na faixa etária de 3-4 anos, a velocidade de crescimento é constante e muito menor, deixando de ser, portanto, um fator de risco adicional para a ADF²³.

As consequências da ADF são amplamente conhecidas, mas as anemias resultantes de outras deficiências nutricionais também podem resultar em prejuízos à saúde das crianças. Distinguir as anemias resultantes de outras causas que não a DF se configura em um desafio a ser enfrentado, assim como as consequências do tratamento de ferro desnecessário. Os dados deste estudo evidenciam a importância das intervenções dirigidas às crianças no primeiro ano de vida, antes de se tornarem anêmicas ou com DF, por meio da promoção do aleitamento materno e a correta introdução dos alimentos complementares²⁴. Após os 6 meses de vida, a Sociedade Brasileira de Pediatria e o Ministério da Saúde recomendam a

suplementação profilática de ferro até os 2 anos de vida^{25,26}. No entanto, a prevenção e o controle da anemia nutricional provavelmente exigem o uso de múltiplos micronutrientes, uma vez que é muito provável que uma criança que não ingere ferro suficiente pela alimentação também não ingira os outros micronutrientes necessários para seu crescimento adequado. Estudos recentes de revisão²⁷ e metanálise²⁸ avaliaram os efeitos do uso individual e do uso de múltiplos micronutrientes na condição nutricional de populações em diferentes contextos e evidenciaram os melhores resultados do uso de múltiplos micronutrientes.

Conclusão

Os resultados mostraram que a DF, considerada a deficiência nutricional de maior magnitude no mundo, é a principal causa da anemia em crianças com idade de 12-16 meses, mas não na idade de 3-4 anos. Portanto, parece não ser apropriado usar a prevalência de anemia como *proxy* da ADF, independente da faixa etária. Dessa forma, sugere-se que os estudos futuros explorem as causas de níveis baixos de Hb em crianças com reservas de ferro adequadas e elucidem as outras causas de anemia em crianças maiores de 2 anos.

Referências

- World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anemia. Edited by Benoist B, McLea E, Egli I, Cogswell M. Geneva: WHO, 2008.
- World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- Jordão RE, Bernardi JL, Barros Filho Ade A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27:90-8.
- Hadler MC, Juliano Y, Sigulem DM. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:321-6.
- Almeida CA, Ricco RG, Ciampo LA, Souza AM, Pinho AP, Oliveira JE. Fatores associados a anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares brasileiras. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:229-34.
- Biscegli TS, Correa CE, Romera J, Candido AB. Estado nutricional e carência de ferro em crianças freqüentadoras de creche antes e 15 meses após intervenção nutricional. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27:289-95.
- Carvalho AG, de Lira PI, de Fátima Alcântara Barros M, Aléssio ML, de Carvalho Lima M, Carbonneau MA, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in children of Northeast Brazil. *Rev Saude Publica*. 2010;44:513-9.
- Vitolo MR, Bortolini GA, Feldens CA, Drachler Mde L. Impactos da implementação dos dez passos da alimentação saudável para crianças: ensaio de campo randomizado. *Cad Saude Publica*. 2005;21:1448-57.
- Abraham K, Müller C, Grüters A, Wahn U, Schweigert FJ. Minimal inflammation, acute phase response and avoidance of misclassification of vitamin A and iron status in infants - importance of a high-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay. *Int J Vitam Nutr Res*. 2003;73:423-30.
- Villalpando S, Pérez-Expósito AB, Shamah-Levy T, Rivera JA. Distribution of anemia associated with micronutrient deficiencies other than iron in a probabilistic sample of Mexican children. *Ann Nutr Metab*. 2006;50:506-11.
- Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, Wasantwisut E, Pongcharoen T, Bailey KB, et al. Only a small proportion of anemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:380-7.
- Bresani CC, Souza AI, Batista Filho M, Figueiroa JN. Anemia and iron deficiency in pregnant women: disagreements among the results of cross-sectional study. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2007;7:155-215.
- Fishman SM, Christian P, West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr*. 2000;3:125-50.
- Jamil KM, Rahman AS, Bardhan PK, Khan AI, Chowdhury F, Sarker SA, et al. Micronutrients and anaemia. *J Health Popol Nutr*. 2008;26:340-55.
- Hadler MC, Sigulem DM, Alves Mde F, Torres VM. Treatment and prevention of anemia with ferrous sulfate plus folic acid in children attending daycare centers in Goiânia, Goiás State, Brazil: a randomized controlled trial. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 2:S259-71.
- Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Lopez P, Munoz E, Garcia OP, et al. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1485-94.
- Wagner SC, de Castro SM, Gonzalez TP, Santin AN, Zaleski CF, Azevedo LA, et al. Neonatal screening for hemoglobinopathies: results of a public health system in South Brazil. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14:565-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. www.saude.gov.br/svs.
- Roodenburg AJ, West CE, Beguin Y, van Dijk JE, van Eijk HG, Marx JJ, et al. Indicators of erythrocyte formation and degradation in rats with either vitamin A or iron deficiency. *J Nutr Biochem*. 2000;11:223-30.
- Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin clinical specimens. *Br J Haematol* 2003;122:996-1000.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.
- Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, et al. Sex differences in prevalence of anaemia and iron deficiency in infancy in a large multi-country trial in South-East Asia. *Br J Nutr*. 2007;98:1070-6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dez passos para uma alimentação saudável: guia alimentar para crianças menores de dois anos: um guia para o profissional da saúde na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento de Nutrologia. Manual de orientação: alimentação do lactante, alimentação do pré-escolar, alimentação do escolar, alimentação do adolescente e alimentação na escola. São Paulo: SBP, 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Operacional: programa nacional de suplementação de ferro. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. www.saude.gov.br/nutricao.
- Fishman SM, Christian P, West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr*. 2000;3:125-50.
- 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.

Correspondência:

Gisele Ane Bortolini
 QRSW 06, Bloco B7, ap. 105 – Setor Sudoeste
 CEP 70675-627 – Brasília, DF
 E-mail: giselebortolini@hotmail.com