


## Abordagem da fome oculta na população pediátrica

### Addressing Hidden Hunger in the Pediatric Population

 <https://doi.org/10.56238/cienciasaudeestuepsv1-013>

**Adrianny Ribeiro Souza**

**Gabriel Augusto Raimundo**

**Humberto Pereira Azzi**

**Lauren Felipe Monteiro**

**Lucas Gabriel Vendruscolo Rupolo**

**Tayanna Felipe Monteiro**

#### RESUMO

Fome oculta se caracteriza por deficiências relacionadas aos micronutrientes que são extremamente prevalentes em nosso meio e representam alta taxa de morbimortalidade na população pediátrica. As principais deficiências estão relacionadas ao Ferro, Zinco, Folato e Vitamina A e são associadas ao baixo crescimento da criança, dificuldade de concentração e susceptibilidade a infecções. Este artigo é uma revisão de literatura que procura avaliar quais são as principais características epidemiológicas e clínicas de cada um dos micronutrientes supracitados. É de extrema importância uma avaliação dos principais micronutrientes que se relacionam com as DMN, uma vez que acarretam em um grande prejuízo psicomotor na população pediátrica. Esta revisão de literatura utilizou a plataforma de dados do pubmed, google acadêmico e uptodate para levantamento das evidências relacionados a quatro principais micronutrientes: Ferro, Zinco, Ácido Fólico e Vitamina A. Os resultados demonstram uma importante gravidade associada a esses

micronutrientes com importantes sinais clínicos com diferentes sinais e sintomas. É importante uma avaliação clínica constante para o reconhecimento em crianças e adolescentes de DMN, profilaxia e tratamento subsequente.

**Palavras-chave:** Micronutrientes, Baixo ganho de peso, Pediatria, Nutrição, Carência Alimentar.

#### ABSTRACT

Hidden hunger is characterized by deficiencies related to micronutrients that are extremely prevalent in our environment and represent a high morbidity and mortality rate in the pediatric population. The main deficiencies are related to Iron, Zinc, Folate and Vitamin A and are associated with poor child growth, difficulty concentrating and susceptibility to infections. This article is a literature review that seeks to assess the main epidemiological and clinical characteristics of each of the aforementioned micronutrients. It is extremely important to evaluate the main micronutrients that are related to DMN, as they cause great psychomotor damage in the pediatric population. This literature review used the pubmed, academic google and uptodate data platform to gather evidence related to 4 main micronutrients: Iron, Zinc, Folic Acid and Vitamin A. The results demonstrate an important severity associated with these micronutrients with important clinical signs with different signs and symptoms. Constant clinical evaluation is important for recognition in children and adolescents of DMN, prophylaxis and subsequent treatment.

**Keywords:** Micronutrients, Low weight gain, Pediatrics, Nutrition, Food Shortage

## 1 INTRODUÇÃO

A deficiência de micronutrientes (DMN) também conhecida como “Fome Oculta” se apresenta atualmente como um problema de saúde pública. A estimativa dada pela Organização Mundial da Saúde

(OMS) é que cerca de dois bilhões de pessoas possuam alguma deficiência de micronutrientes, sendo a prevalência maior em países em desenvolvimento.<sup>1</sup>

Dentre os principais micronutrientes que são observados como deficientes na população global, o ferro é considerado o principal elemento e que acarreta em consequências importantes, como prejuízo no neurodesenvolvimento e aumento do risco de infecções. Uma análise feita pela OMS no período de 1993 - 2005 encontrou uma prevalência de anemia em 293 milhões de crianças ao redor do mundo, sendo a maior prevalência em países com os menores índices de desenvolvimento humano<sup>1,2</sup>.

Outro elemento relacionado a DMN é o Zinco (Zn), e assim como o ferro, se observa uma deficiência de aproximadamente dois bilhões de indivíduos ao redor do mundo<sup>3</sup>. O Zn participa como segundo mensageiro na função imune e sua deficiência se associa com prejuízo importantes na imunidade inata e principalmente na imunidade adaptativa, uma vez que este nutriente apresenta importante função na regulação da resposta imune aos vírus<sup>4</sup>. Além do impacto nos mecanismos de defesa do organismo, o grau de severidade da deficiência de Zn apresenta uma relação causal entre hipogonadismo na adolescência e dificuldade no processo de cicatrização das feridas<sup>5,6</sup>.

Devido à gama de manifestações clínicas, a gravidade varia conforme o grau de déficit no organismo destes elementos e se apenas um elemento se encontra baixo no organismo ou se diversos elementos em conjunto podem estar associados ao quadro clínico. É importante mencionar que mesmo que o principal problema clínico seja a DMN, ela se torna um fator de gravidade em diversos desfechos como infecções e diarreia<sup>7,8</sup>.

Cabe mencionar também uma situação contraditória, na qual as transições demográficas e a melhora das condições de vida advindas da globalização intensificaram as DMN através do consumo de alimentos superprocessados, ricos em conservantes e sódio e pobres em nutrientes como Ferro, Zinco e Vitaminas (que contribuem para o aumento da obesidade, diabetes, hipertensão arterial e outras doenças) contrastando com a desnutrição e o baixo peso nos países pobres<sup>2,9</sup>. Neste ponto fica clara a diferença de estar alimentado e estar nutrido.

As relações entre o processo saúde e adoecimento se relacionam diretamente com o meio a qual se vive (crenças e hábitos), e na integração do núcleo familiar que a criança se insere. É importante encontrar um direcionamento sobre a dinâmica da DMN e sua associação com os extremos associados à desnutrição, tanto no contexto de sobrepeso quanto no subpeso<sup>1</sup>.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é demonstrar a gravidade das DMN em pacientes pediátricos e as consequências desta no processo de saúde e doença. Os principais micronutrientes avaliados foram Ferro, Zinco, Folato e Vitamina A. Os tópicos foram divididos de forma a abranger de forma completa cada uma dessas substâncias e sua importância no organismo.

Devido ao impacto negativo sobre a qualidade de vida e o aumento da mortalidade, além de alta porcentagem de crianças que convivem com a fome oculta. É necessário uma investigação sobre a literatura

disponível para direcionar evidências que cercam o tema e traçar metas com as equipes multidisciplinares do serviço de saúde para reduzir os impactos na população pediátrica.

Este artigo foi desenvolvido utilizando as plataformas “*Google academico*”, “*Pubmed*” e “*Uptodate*”. Em consonância, diretrizes e arquivos de sociedades que são autoridades no tema como a OMS e a Sociedade Brasileira de Pediatria foram também revisadas de modo a complementar o referencial.

Foi dada especial atenção a artigos com alto nível de evidência como estudos transversais ou metanálises. Entretanto, artigos como revisão de literatura e experimentais também foram utilizados de forma a fomentar a base fisiopatológica para melhor compreensão do raciocínio clínico em relação a DMN.

## 2 METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão de literatura que busca avaliar a deficiência de micronutrientes também conhecida como “Fome oculta”. Foram escolhidos quatro micronutrientes para serem abordados ao longo do texto: Ferro, Zinco, Folato e Vitamina A. Os artigos foram pesquisados através do “*Pubmed*” além dos documentos disponíveis no *Website* da Organização Mundial da Saúde e na Sociedade Brasileira de Pediatria, também foram procurados artigos na plataforma “*Uptodate*” e no “*Google Academico*”.

### 2.1 MECANISMOS DE PESQUISA

Os termos utilizados para pesquisa foram de forma isolada para cada um dos nutrientes abordados. Para a pesquisa relacionada ao ferro foram utilizados os descritores: “*Iron deficiency in children*” e “*anemia iron in children*” foram encontrados 9726 resultados. Em relação ao Zinco era realizado a seguinte pesquisa “*Zinc deficiency in children*” e obteve cerca de 2924 resultados. Na pesquisa relacionada ao folato foram encontrados através do buscador “*folate deficiency in children*” cerca de 2087 resultados. Por fim, para a pesquisa de vitamina A foram encontrados cerca de 2565 resultados com o descritor “*Vitamin A deficiency in children*”. Para todos os descritores eram lidos os títulos dos artigos que apareciam inicialmente por ordem de citação, considerando a partir do ano de 1983. Posteriormente, foi feita a leitura do artigo na íntegra e adicionado ao texto principal.

### 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Artigos que se encontram no idioma inglês ou português que se encontram disponibilizados no “*Pubmed*”, “*Google Acadêmico*” e “*Uptodate*” e nos arquivos da Sociedade Brasileira de Pediatria, além dos documentos no site da OMS. Os artigos utilizados são preferencialmente metanálises, estudos transversais além de relatórios de instituições globais como a Organização Mundial de Saúde, revisões de literatura também foram incrementados.

Os artigos utilizados são dos anos de 1983 a 2020.

## 2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Artigos publicados em outro idioma e que apresentem ano anterior a 1983, artigos de opinião de especialistas, além de relatos de casos.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3.1 DEFICIÊNCIA ASSOCIADA AO FERRO

O ferro é o principal elemento representante das DMN, com quase dois bilhões de pessoas ao redor do mundo apresentando deficiência deste<sup>1</sup>. O impacto relacionado à baixa deste elemento no organismo apresenta importantes consequências para o desenvolvimento e crescimento das células humanas: baixo ganho de peso, altura abaixo da normalidade pela faixa etária, baixo rendimento escolar e seus desdobramentos e maior susceptibilidade a infecções<sup>11</sup>.

Em pediatria, a avaliação da anemia ferropriva e o diagnóstico diferem das demais populações. Além do primeiro pico de crescimento ser durante a infância com intensa hiperplasia e hipertrofia celular, os impactos da deficiência crônica de ferro são maiores que em indivíduos adultos<sup>11,12</sup>. Muitas vezes, a maioria dessas repercussões não apresentam melhoras após décadas de tratamento, mesmo quando realizado precocemente, principalmente em crianças que apresentam baixo nível socioeconômico<sup>13</sup>.

O diagnóstico é dado através dos índices hematimétricos no sangue, sendo a hemoglobina (HB) a principal deles<sup>14</sup>. Como existem diferenças nos níveis de HB no sangue de acordo com a idade do paciente, a queda de dois desvios padrões de HB de acordo com a faixa etária confirma o diagnóstico de anemia<sup>11,14</sup>. Através dessa etapa, é necessário realizar a investigação de qual é a etiologia do quadro anêmico do paciente. Geralmente, o hemograma evidencia uma anemia hipocrômica ou normocrômica com microcitose e um RDW geralmente elevado devido a diferença no tamanho das hemácias<sup>15</sup>.

A principal causa de anemia ferropriva é a baixa ingestão de alimentos ricos em ferro<sup>11</sup>. Entretanto, outras condições como a má absorção intestinal devido a algum processo infeccioso ou inflamatório crônico podem estar relacionados a baixa deste elemento no organismo<sup>16</sup>. Um consumo excessivo das reservas de ferro como ocorre em infecções agudas podem se relacionar com os baixos níveis desse nutriente e o aparecimento de sinais clínicos graves, quando o nível sérico de ferro está bem abaixo dos valores normais pela idade<sup>13,16</sup>.

Os sinais e sintomas muitas vezes são inespecíficos, mas quase sempre se apresentam de forma a impactar a qualidade de vida. O principal sintoma associado é a fadiga, muitas vezes os cuidadores desses pacientes observam uma redução da energia da criança para realizar as atividades que antes apresentavam maior desempenho<sup>11,17</sup>. Além deste sintoma, outros aspectos que são relevantes no reconhecimento de um paciente anêmico se relacionam com a capacidade de interação cognitiva com o meio externo<sup>18</sup>.

Além da baixa capacidade de atenção e foco que crianças com anemia apresentam. O rendimento escolar e a capacidade de raciocínio podem se encontrar prejudicados, inclusive interferindo na capacidade da linguagem e sendo responsável pelo atraso desta durante os primeiros anos de vida<sup>18</sup>. Consequentemente

da baixa deste importante nutriente no corpo, é possível avaliar as mucosas hipocoradas, sendo este um sinal com alta acurácia<sup>19</sup>.

Em lactentes, a anemia pode se desenvolver até mesmo em crianças que mantêm o aleitamento materno exclusivo. De forma a reduzir os impactos desta, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomenda o tratamento profilático de suplementação de ferro em bebês. A atualização do consenso de suplementação de ferro recomendou que em crianças nascidas a termo, com peso adequado para a idade gestacional, estando ou não em aleitamento materno exclusivo é recomendado o início de 1mg/kg/dia a partir do terceiro mês até o 24º mês de vida. Em casos mais específicos, como recém nascidos pré termo com peso entre 1000g a 1500g, a orientação é realizar 3mg/kg/dia a partir de 30 dias de vida durante 12 meses, e posteriormente, reduzir a dose para 1mg/kg/dia por mais um ano.

### 3.2 DEFICIÊNCIA ASSOCIADA AO ZINCO

O Zinco se apresenta como micronutriente essencial à dieta humana. De acordo com o relatório da OMS, cerca de dois bilhões de indivíduos ao redor do planeta apresentam valores subótimos relacionados a este elemento<sup>1</sup>. Na população pediátrica, a prevalência varia de acordo com a região estudada, sendo a região do continente africano e asiático com maiores números relacionados<sup>21</sup>. Um estudo realizado no sudoeste na Nigéria em 250 crianças abaixo de cinco anos com diarreia, demonstrou que cerca de 30,4% destas apresentavam níveis de Zinco abaixo dos valores de referência<sup>22</sup>.

A função do Zn na regulação da homeostase do corpo é bem reconhecida. Devido a este elemento não possuir estocagem dentro do organismo, como o ferro por exemplo, uma dieta que contemple pouco deste elemento pode se relacionar com a deficiência deste pro organismo<sup>23</sup>. O Zn é essencial na função catalítica de cerca de 300 enzimas com função além de integrar a função de apoptose, proliferação e integridade da membrana celular<sup>24</sup>.

No que tange à infância, durante os primeiros meses de vida a principal fonte de Zn para o lactente vem através do leite materno, devido a isso os níveis séricos de zinco são maiores nos primeiros quatro meses de vida e posteriormente vão se estabilizando até os valores normais<sup>25,26</sup>. Devido ao intenso crescimento a que a criança é submetida nos dois primeiros anos de vida, é de fundamental importância que a amamentação seja crucial nos seis primeiros meses de vida<sup>27</sup>.

As manifestações clínicas relacionadas a este nutriente são marcantes e aumentam a probabilidade de acertar o diagnóstico na prática clínica<sup>28</sup>. Alterações clássicas como acrodermatite e alopecia estão presentes em casos moderados a graves, enquanto a diarreia é um achado frequente em casos leves<sup>29</sup>. Impactos crônicos são bem descritos na literatura e apresentam relação histórica com a descoberta do zinco na suplementação, uma vez que os primeiros registros surgiram na década de 1960 ao avaliar crianças no Egito que apresentavam baixo crescimento e hipotrofia muscular<sup>30</sup>.

A absorção de Zinco é realizada através do Trato Gastrointestinal (TGI) e a recomendação por órgãos responsáveis é de cerca de 2mg/dia nos primeiros seis meses de vida e de 4-9mg/dia até os três anos

de idade<sup>31,32</sup>. A absorção de Zn pode ser prejudicada pela suplementação de ferro. É interessante avaliar que a suplementação de ferro é recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria a partir dos três meses de forma profilática devido a anemia fisiológica da infância<sup>20</sup>.

Além das consequências nutricionais associadas à deficiência do Zn em si. O Zn apresenta importante papel na regulação da resposta imune tendo valor na resposta imune inata e adquirida<sup>33</sup>. Apesar de não compreendido ainda todos os mecanismos, é possível que o Zn apresenta função como sinalizador em diversas cascatas de resposta imune<sup>34</sup>. Estes dados se associam com graves infecções que ocorrem em neonatos, principalmente infecções virais relacionadas ao sistema respiratório<sup>35</sup>.

A investigação laboratorial através da mensuração dos valores de zinco sérico é uma boa alternativa para o diagnóstico, além dos dados clínicos durante a anamnese e o exame físico<sup>36</sup>. Os valores de Zn abaixo de 60 microgramas/decilitro confirmam o diagnóstico, entretanto, é necessário descartar causas secundárias que interfiram na absorção do Zn como doenças inflamatórias intestinais e infecções crônicas<sup>36,37</sup>. A suplementação de Zn em casos em que a deficiência é primária é estabelecida, é interessante realizar uma suplementação de 1 a 2mg/dia por um período de quatro a seis semanas de terapia, dependendo do status de gravidade<sup>38</sup>.

### 3.3 DEFICIÊNCIA ASSOCIADA AO FOLATO

O folato, também conhecido como ácido fólico ou vitamina B9, é uma vitamina solúvel em solução aquosa e sendo sua principal fonte de absorção no organismo por via intestinal. Esta substância é inicialmente absorvida na região do jejuno pela parte apical das células em escova é fundamental no neurodesenvolvimento durante as primeiras 12 semanas de vida uterina, e sua deficiência está associada ao desenvolvimento de defeitos no tubo neural<sup>39,40</sup>.

A importância da vitamina B9 para o organismo é importante para a hematopoiese e manutenção da hemácia. A anemia secundária à deficiência de ácido fólico é incluída no grupo das anemias megaloblásticas e muitas vezes se associa com a baixa ingestão deste micronutriente na dieta, principalmente em dietas com baixo consumo de grãos e cereais<sup>41</sup>. Outras causas também que podem estar relacionadas à deficiência desta substância são as causas relacionadas aos erros inatos do metabolismo ou até mesmo doenças inflamatórias intestinais<sup>42</sup>.

A função do ácido fólico no organismo está essencialmente ligada à síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA) e participação no processo de metilação do DNA<sup>43</sup>. O intenso crescimento fetal que ocorre durante a gestação e nos três primeiros anos de vida, momento em que a hiperplasia e hipertrofia células é extremamente dependente de micronutrientes<sup>44</sup>. As consequências podem ser graves e com alta comorbidades. As principais alterações são conhecidas como os defeitos do tubo neural e se associa a função inerente do ácido fólico de participar do fechamento do tubo neural para a formação do encéfalo de forma precisa, e o não fechamento é responsável pela ocorrência de espinha bífida e anencefalia<sup>45</sup>.



Como este micronutriente é extremamente importante ao organismo, principalmente nos primeiros anos de vida, a suplementação deste elemento em diferentes cenários vem sendo estudada<sup>44</sup>. Oncel *et al*, analisou os efeitos da fórmula com alta quantidade de ácido fólico na dieta em 162 prematuros com menos de 32 semanas de gestação e observou que os grupos que receberam altas concentrações de folato na dieta não tiveram risco de desenvolver a deficiência de folato nos primeiros dois meses de vida<sup>46</sup>.

As recomendações realizadas pela OMS no manual de 2013 sobre “Diretriz de Suplementação diária de Ferro e Ácido Fólico nas gestantes” recomendam uma dose de 0,4mg/dia para prevenção de anemia, baixo peso ao nascimento e defeitos do tubo neural<sup>47</sup>. Complementar, uma avaliação pediátrica da deficiência de ácido fólico pode ser feita através do hemograma.

Este exame de baixo custo e de fácil disponibilidade é capaz de avaliar a presença de anemia megaloblástica em que as duas principais causas são a deficiência de vitamina B12 e B9. O tratamento geralmente instituído varia de 1 a 5mg por dia, geralmente durante quatro meses, até que os índices hematimétricos retornem ao normal<sup>48,49</sup>.

### 3.4 DEFICIÊNCIA ASSOCIADA À VITAMINA A

A vitamina A é uma substância lipossolúvel sendo a primeira vitamina descoberta. É essencial para a homeostase corporal principalmente na saúde dos olhos. A sua absorção ocorre no trato gastrointestinal e os principais alimentos que são ricos deste nutriente é a carne animal, como o fígado<sup>50,51</sup>.

A deficiência de Vitamina A na população varia de acordo com a amostra estudada, sendo em menor frequência encontrada em povos localizados no continente africano e ásia<sup>50</sup>. Um estudo realizado em 1998 em que procurava avaliar a deficiência desta vitamina em 690 crianças pré-escolares entre seis e 60 meses no nordeste do Brasil evidenciou níveis inadequados, abaixo de 0.87mmol/l, em cerca de 32,1% das crianças<sup>52</sup>. Um estudo realizado por Song et al avaliando a prevalência de baixas concentrações de vitamina A em crianças chinesas encontrou uma prevalência em 2015 de cerca de 5,16% e valores próximos aos limite inferior de cerca de 24,29% em pacientes com idade menor que 12 anos<sup>53</sup>. Entretanto, países desenvolvidos também sofrem com a deficiência de vitamina A. Em um estudo realizado na Austrália em 146 crianças, foi observado que 52 apresentavam valores laboratoriais abaixo dos da referência<sup>54</sup>.

As manifestações clínicas são variáveis e dependem da idade do paciente, além de fatores como outros micronutrientes que estarão em deficiência. Os sinais e sintomas clínicos consagrados na deficiência de Vitamina A são as manifestações oculares sendo a xeroftalmia e a cegueira noturna<sup>50,55</sup>. A xeroftalmia é um sinal clínico decorrente da baixa lubrificação ocular secundária à disfunção das glândulas lacrimais, consequentemente os olhos ficam com um aspecto xerótico<sup>56</sup>. Além disso, ocorre queratinização excessiva da esclera que é marcado clinicamente pelo aparecimento das “manchas de Bitot”. Estes sinais apresentam uma alta acurácia para o diagnóstico de deficiência de Vitamina A. Além disso, esta DMN pode causar baixo crescimento uma vez que a deficiência deste elemento pode causar fechamento precoce das epífises em crianças<sup>50,57</sup>.

As recomendações de reposição de vitamina A na população pediátrica dependente do lugar em que se vive a população e se existe endemicidade de baixos níveis de vitamina A na amostra, ao exemplo do continente africano e asiático<sup>50</sup>. A OMS preconiza profilaticamente para lactentes até 1 ano de idade 100.000 UI, em dose única. Enquanto que em crianças de 12 a 59 meses 200.000UI repetida a cada seis meses. Em crianças que apresentem alto risco para a deficiência de Vitamina A e possuam doenças importantes como sarampo, desnutrição grave e que não receberam nenhum tipo de reposição nos últimos quatro meses é recomendado: em crianças menores que seis meses 50.000UI diariamente, entre seis meses e um ano 100,000UI diariamente e maiores que um ano 200.000UI diários. A depender do tempo de duração da deficiência, alguns sintomas se tornam irreversíveis, ao exemplo da xerostomia, justificando a necessidade de investigação e tratamento precoce<sup>58,59,60</sup>.

#### **4 CONCLUSÕES E PROPOSTAS**

As deficiências relacionadas aos micronutrientes são prevalentes ao redor do globo, principalmente em países com baixo nível de desenvolvimento e que possuem alta morbimortalidade, tanto em adultos quanto em crianças. Entretanto, nas crianças, devido ao intenso período de desenvolvimento e crescimento, estas são mais suscetíveis aos impactos relacionados às DMN. Percebe-se através deste artigo que estas DMN se apresentam com uma clínica semelhante e complicações similares, sendo o déficit de crescimento e o atraso neuropsicomotor as principais. É importante que a equipe de saúde esteja sempre atenta aos principais sinais e sintomas, mas principalmente que se conscientize das medidas para prevenção dos déficits nutricionais.

O trabalho protetor da infância sadia e bem nutrida engloba o conhecimento dos hábitos alimentares das famílias, a defesa do aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida, a orientação contra introdução alimentar precoce, o uso adequado do leite de vaca apenas para maiores de um ano, a orientação sobre a redução do consumo de multiprocessados e a ingestão de alimentos *in natura*. Além disso, o acompanhamento periódico através da puericultura, preconizado pelo Ministério da Saúde é de extremo valor para a saúde nutricional infantil.

Essas medidas podem mudar o perfil alimentar da sociedade e prevenir a fome oculta, além de guiar a população pediátrica, rumo à alimentação saudável e duradoura como estilo de vida.



## REFERÊNCIAS

1. Committee on Micronutrient Deficiencies, Board on International Health, Food and Nutrition Board; Howson CP, Kennedy ET, Horwitz A: Prevention of Micronutrient Deficiencies: Tools for Policymakers and Public Health Workers. Washington, National Academy Press, 1998
2. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M: Worldwide Prevalence of Anaemia 1993– 2005: WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008.
3. Prasad, A. S. (2013). *Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(2), 176– 190.  
doi:10.3945/an.112.003210
4. Read, Scott A; Obeid, Stephanie; Ahlenstiel, Chantelle; Ahlenstiel, Golo (2019). *The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Advances in Nutrition*, (), -.  
doi:10.1093/advances/nmz013
5. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Schulert A, Sandstead HH. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism and dwarfism. *J Lab Clin Med.* 1963;61:537–49.
6. National Academy of Sciences. Trace elements: zinc. In: Recommended Dietary Allowances. 8th rev. ed. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1974. p. 99–101.
7. Schroeder DG, Brown KH. Nutritional status as a predictor of child survival: summarizing the association and quantifying its global impact. *Bull World Health Organ.* 1994;72:569-579.
8. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:460-481.
9. Lane, Melissa M.; Davis, Jessica A.; Beattie, Sally; GÃmezâDonoso, Clara; Loughman, Amy; O'Neil, Adrienne; Jacka, Felice; Berk, Michael; Page, Richard; Marx, Wolfgang; Rocks, Tetyana (2020). *Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and metaâanalysis of 43 observational studies. Obesity Reviews*, (), obr.13146–. doi:10.1111/obr.13146
10. Cappellini, Maria Domenica; Musallam, Khaled M.; Taher, Ali T. (2019). *Iron deficiency anemia revisited. Journal of Internal Medicine*, (), joim.13004–. doi:10.1111/joim.13004
11. Means, (2020). *Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. Nutrients*, 12(2), 447–.  
doi:10.3390/nu12020447
12. Marti, A.; Pena-Marti, G.; Munoz, S.; Lanas, F.; Comunian, G. Association between prematurity and maternal anemia in Venezuelan pregnant women during third trimester at labor. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2001, 51, 44–48
13. Lee, S.; Guillet, R.; Cooper, E.M.; Westerman, M.; Orlando, M.; Kent, T.; Pressman, E.; O'Brien, K.O. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents. *Pediatr. Res.* 2016, 79, 42–48,  
doi:10.1038/pr.2015.183
14. Hay, G.; Refsum, H.; Whitelaw, A.; Melbye, E.L.; Haug, E.; Borch-Johnsen, B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 64– 73, doi:10.1093/ajcn/86.1.64.

15. Miller, J. L. (2013). *Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(7), a011866–a011866. doi:10.1101/cshperspect.a011866
16. Goyal, Alka; Goyal, Current: Alka; Zheng, Yuhua; Albenberg, Lindsey G.; Stoner, Natalie L.; Hart, Lara; Alkhoury, Razan; Hampson, Kyle; Ali, Sabina; Cho-Dorado, Michele; Goyal, Rakesh K. (2020). *A Clinical Report on Diagnosis and Management of Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, Publish Ahead of Print(), -. doi:10.1097/MPG.0000000000002885
17. Powers JM, Buchanan GR. Disorders of iron metabolism: new diagnostic and treatment approaches to iron deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33:393408.
18. McCann, Samantha; Perapoch Amadã<sup>3</sup>, Marta; Moore, Sophie E. (2020). *The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review*. *Nutrients*, 12(7), 2001–. doi:10.3390/nu12072001
19. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19): 1832-1843
20. Resende, V., Weffort, S., Daudt, L. E., Ribeiro, L. L., Ivo, P., Araújo, C. De, José, P., Souza, M. De, Cipolotti, R., Regina, S., Nogueira-de-almeida, C. A., Lorea, C. F., Luisa, F., Oliveira, C., Lamounier, J. A., & Santiago, P. (2021). CONSENSO SOBRE ANEMIA FERROPRIVA: ATUALIZAÇÃO: DESTAQUES 2021 Índice.
21. Gupta, S.; Brazier, A. K. M.; Lowe, N. M. (2020). *Zinc deficiency in low and middle income countries: prevalence and approaches for mitigation*. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, ( ), jhn.12791–. doi:10.1111/jhn.12791
22. Abolurin, O. O., Oyelami, O. A., & Oseni, S. B. (2020). A comparative study of the prevalence of zinc deficiency among children with acute diarrhoea in Southwestern Nigeria. *African Health Sciences*, 20(1), 406–412. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i1.47>
23. N.F. Krebs, L.V. Miller, K.M. Hambidge, *Paediatrics and international child health* 34 (2014) 279-288
24. C. Andreini, L. Banci, I. Bertini, and A. Rosato, “Counting the zinc-proteins encoded in the human genome,” *Journal of Proteome Research*, vol. 5, no. 1, pp. 196– 201, 2006
25. Hampel, Daniela; Dror, Daphna K; Allen, Lindsay H (2018). *Micronutrients in Human Milk: Analytical Methods*. *Advances in Nutrition*, 9(suppl\_1), 313S–331S. doi:10.1093/advances/nmy017
26. S. Jyotsna, A. Amit, A. Kumar, *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 9 (2015) SC01-03.
27. Bellù, Roberto; Condò, Manuela (2017). *Breastfeeding promotion: evidence and problems*. *La Pediatria Medica e Chirurgica*, 39(2), -. doi:10.4081/pmc.2017.156
28. DiBaise, Michelle; Tarleton, Sherry M. (2019). *Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency*. *Nutrition in Clinical Practice*, ( ), -. doi:10.1002/ncp.10321
29. Terrin, Gianluca; Berni Canani, Roberto; Di Chiara, Maria; Pietravalle, Andrea; Aleandri, Vincenzo; Conte, Francesca; De Curtis, Mario (2015). *Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate*. *Nutrients*, 7(12), 10427–10446. doi:10.3390/nu7125542

30. S. Prasad, "Discovery of human zinc deficiency: 50 years later," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 26, no. 2-3, pp. 66–69, 2012.
31. Gibson, R. S.; King, J. C.; Lowe, N. (2016). *A Review of Dietary Zinc Recommendations. Food and Nutrition Bulletin*, (), 0379572116652252–. doi:10.1177/0379572116652252
32. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes of Vitamin A, Vitamin K, Arsenic Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC: National Academy Press; 2002
33. Hojyo, Shintaro; Fukada, Toshiyuki (2016). *Roles of Zinc Signaling in the Immune System. Journal of Immunology Research*, 2016(), 1–21. doi:10.1155/2016/6762343
34. H. Shankar and A. S. Prasad, "Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 68, no. 2, pp. 447S–463S, 1998.
35. Read, Scott A; Obeid, Stephanie; Ahlenstiel, Chantelle; Ahlenstiel, Golo (2019). *The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Advances in Nutrition*, (), –. doi:10.1093/advances/nmz013
36. King, J. C.; Brown, K. H.; Gibson, R. S.; Krebs, N. F.; Lowe, N. M.; Siekmann, J. H.; Raiten, D. J. (2016). *Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)--Zinc Review. Journal of Nutrition*, (), jn.115.220079–. doi:10.3945/jn.115.220079
37. Weisshof, Roni; Chermesh, Irit (2015). *Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(6), 576– 581. doi:10.1097/mco.0000000000000226
38. Tuerk, Melanie J; Fazel, Nasim (2009). *Zinc deficiency. Current Opinion in Gastroenterology*, 25(2), 136–143. doi:10.1097/mog.0b013e328321b395
39. Naderi, Nassim (2018). *[Advances in Food and Nutrition Research] New Research and Developments of Water-Soluble Vitamins Volume 83 // Recent Developments in Folate Nutrition. , ()*, 195–213. doi:10.1016/bs.afnr.2017.12.006
40. Visentin, Michele; Diop-Bove, Ndeye; Zhao, Rongbao; Goldman, I. David (2014). *The Intestinal Absorption of Folates. Annual Review of Physiology*, 76(1), 251–274. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153251
41. Koury, Mark J.; Ponka, Prem (2004). *NEW INSIGHTS INTO RYTHROPOIESIS: The Roles of Folate, Vitamin B, and Iron Annual Review of Nutrition*, 24(1), 105–131. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306
42. Chan, Y.-M.; Bailey, R.; O'Connor, D. L. (2013). *Folate. Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(1), 123–125. doi:10.3945/an.112.003392
43. Crider, K. S.; Yang, T. P.; Berry, R. J.; Bailey, L. B. (2012). *Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role. Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 3(1), 21–38. doi:10.3945/an.111.000992
44. Molloy, Anne M.; Kirke, Peadar N.; Brody, Lawrence C.; Scott, John M.; Mills, James L. (2008). *Effects of Folate and Vitamin B <sub>12</sub> Deficiencies During Pregnancy on Fetal, Infant, and*

45. Naninck, Eva F G; Stijger, Pascale C; Brouwer-Brolsma, Elske M (2019). *The Importance of Maternal Folate Status for Brain Development and Function of Offspring. Advances in Nutrition*, (), –. doi:10.1093/advances/nmy120
46. Oncel, Mehmet Yekta; Calisici, Erhan; Ozdemir, Ramazan; Yurttutan, Sadik; Erdeve, Omer; Karahan, Sevilay; Dilmen, Ugur (2014). Is Folic Acid Supplementation Really Necessary in Preterm Infants  $\leq 32$  Weeks of Gestation?. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(2), 190–194. doi:10.1097/MPG.0000000000000181
47. WHO. (2013). Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. *Diretriz*, 29.
48. Thorpe, S.J., Heath, A., Blackmore, S., Lee, A., Hamilton, M., O’Broin, S., Nelson, B.C. & Pfeiffer, C. (2007) International Standard for serum vitamin B(12) and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilised serum for B(12) and folate content. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45, 380– 386.
49. Devalia, Vinod; Hamilton, Malcolm S.; Molloy, Anne M. (2014). *Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. British Journal of Haematology*, 166(4), 496–513. doi:10.1111/bjh.12959
50. Dawson, M. (2000). *The Importance of Vitamin A in Nutrition. Current Pharmaceutical Design*, 6(3), 311–325. doi:10.2174/1381612003401190
51. M. Shane Chapman (2012). *Vitamin A: History, Current Uses, and Controversies*. , 31(1), 0–16. doi:10.1016/j.sder.2011.11.009
52. Martins, Maisa Cruz; Santos, Leonor Maria Pacheco; Assis, Ana Marlúcia Oliveira (2004). *Prevalência da hipovitaminose A em pré-escolares no Estado de Sergipe, 1998. Revista de Saúde Pública* 38(4), 537–542. doi:10.1590/s0034-89102004000400009
53. Song, Peige; Wang, Jiawen; Wei, Wei; Chang, Xinlei; Wang, Manli; An, Lin (2017). *The Prevalence of Vitamin A Deficiency in Chinese Children: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. Nutrients*, 9(12), 1285–. doi:10.3390/nu9121285
54. Chiu, Mimi; Dillon, Alexander; Watson, Stephanie (2016). *Vitamin A deficiency and xerophthalmia in children of a developed country. Journal of Paediatrics and Child Health*, 52(7), 699–703. oi:10.1111/jpc.13243
55. West, Keith P. (2003). *Vitamin A Deficiency Disorders in Children and Women. Food and Nutrition Bulletin*, 24(4 suppl2), S78–S90. doi:10.1177/15648265030244s204
56. Wiseman, Elina Manusevich; Bar-El Dadon, Shimrit; Reifen, Ram (2016). *The vicious cycle of vitamin A deficiency: A review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, (), 00–00. doi:10.1080/10408398.2016.1160362
57. West KP Jr, LeClerq SC, Shrestha SR, Wu LS, Pradhan EK, Khatri SK, Katz J, Adhikari R, Sommer A. Effects of vitamin A on growth of vitamin A-deficient children: field studies in Nepal. *J Nutr* 1997;127:1957–65.

58. WHO. (2011). Guideline : Vitamin A supplementation in infants and children 6 – 59 months of age. World Health Organization.
59. World Health Organization. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia, 2nd Edition (1997). Available at:
60. [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin\\_a\\_deficiency/9241545062/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/9241545062/en/)
61. Neonatal Vitamin A Supplementation Evidence group. Early neonatal vitamin A supplementation and infant mortality: an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2019; 104:217.