



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DE SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SEGURANÇA ALIMENTAR E
NUTRICIONAL – PPGSAN
ESCOLA DE NUTRIÇÃO – UNIRIO

CAROLINE BEKMAN DINIZ LARGUEZA

EFEITO DO CONSUMO DE LEITE FORTIFICADO COM FERRO SOBRE AS
CONCENTRAÇÕES DE FERRITINA E HEMOGLOBINA EM PRÉ-ESCOLARES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

RIO DE JANEIRO/RJ
2022



CAROLINE BEKMAN DINIZ LARGUEZA

EFEITO DO CONSUMO DE LEITE FORTIFICADO COM FERRO SOBRE AS
CONCENTRAÇÕES DE FERRITINA E HEMOGLOBINA EM PRÉ-ESCOLARES: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional – PPGSAN da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional. Área de Concentração: Segurança Alimentar e Nutricional.

Orientação: Prof^a. Dr^a. Juliana C. N. da Fonseca

Coorientação: Profa. Dra. Simone A. Ribas

RIO DE JANEIRO/RJ

2022

B322 BEKMAN DINIZ LARGUEZA, CAROLINE
EFEITO DO CONSUMO DE LEITE FORTIFICADO COM FERRO
SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE FERRITINA E HEMOGLOBINA EM
PRÉ-ESCOLARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE /
CAROLINE BEKMAN DINIZ LARGUEZA. -- Rio de Janeiro,
2022.
69

Orientadora: Juliana Cortes Nunes da Fonseca.
Coorientadora: Simone Augusta Ribas.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Segurança Alimentar e Nutricional, 2022.

1. Segurança Alimentar e Nutricional. 2. Anemia
ferropriva em pré-escolares. I. Cortes Nunes da
Fonseca, Juliana, orient. II. Augusta Ribas, Simone,
coorient. III. Título.

CAROLINE BEKMAN DINIZ LARGUEZA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional – PPGSAN da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional. Área de Concentração: Segurança Alimentar e Nutricional.

Aprovado em: 27 /05/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Juliana Côrtes Nunes da Fonseca (Orientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profª. Dra. Simone Augusta Ribas (Co-orientadora)
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profª. Dra. Thaís da Silva Ferreira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Profª. Dra. Cintia Chaves Curioni
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Dedico essa conquista à minha família e aos futuros nutricionistas para que reflitam quanto a importância da Nutrição nas Políticas Públicas e na Segurança Alimentar e Nutricional no público infantil.

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de registrar minha gratidão aos anjos que me acompanham nessa caminhada terrena: meu marido e Clara, fruto do nosso amor, que nasceu concomitantemente com esta pesquisa. Eles foram minha motivação diuturnamente no desafio da construção da dissertação, desde a gestação até o nascimento da nossa pequena, em ambiente de pandemia. Meu companheiro Saulo, incansável e sempre presente nos momentos de maior fragilidade – física e emocional – que perpassam pelos desafios de pais de primeira viagem, seguia me estimulando e oportunizando que eu caminhasse com a dissertação, enquanto cuidava da nossa bebê com tanto amor e dedicação. Obrigada por me inspirar e me estimular a desenvolver meus maiores potenciais, sobretudo quando não me achava capaz e estava tomada pelo cansaço. Sem você e Clara, essa conquista não existiria e nem teria razão de ser.

Destaco também a grande parceria da minha coorientadora Simone Augusta Ribas, que moveu essa engrenagem do projeto com tanta dedicação, sensibilidade e paciência. Abraçou minhas ideias, me acolheu em diversos momentos de insegurança e, ainda, dividiu comigo sua vasta experiência técnica e conselhos pessoais, que tornaram a realização dessa pesquisa possível.

LARGUEZA, Caroline Bekman Diniz. **Efeito do consumo de leite fortificado com ferro sobre as concentrações de ferritina e hemoglobina em pré-escolares: uma revisão sistemática e metanálise.** Segurança Alimentar e Nutricional f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional - PPGSAN da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, 2022.

RESUMO

A anemia por deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais prevalente no mundo entre as crianças menores de 5 anos. Na última década, inúmeros produtos lácteos vêm sendo alvo da indústria alimentícia para fortificação de micronutrientes, principalmente de ferro. Deste modo, o objetivo do presente estudo foi sistematizar dados de ensaios clínicos controlados randomizados e não randomizados que investigaram o efeito do consumo de leite fortificado com ferro sobre as concentrações de hemoglobina e ferritina em crianças pré-escolares, além de analisar a dose, o tempo de intervenção e os possíveis efeitos adversos do consumo destes produtos. Foram incluídos estudos que avaliaram o efeito do consumo de leite fortificado com ferro sobre as concentrações de hemoglobina e a ferritina em crianças entre 1 a 6 anos de idade, em bases de dados eletrônicas. O modelo de meta-análise aleatória foi usado para calcular os efeitos globais e por análise de subgrupos. Sete ensaios representando 1.210 pré-escolares mostraram um efeito significativo de leite fortificado com ferro (LFF) na hemoglobina [tamanho de efeito (MD) 0,33g/dL (95% CI 0,23, 0,44; I²= 3,85%, p (⊙) <0,01)] e concentrações de ferritina [0,57 (95% CI 0,19, 0,95; I²= 84,63%, p (⊙) <0,01)]. Nas análises estratificadas, a hemoglobina mostrou um aumento quando os sujeitos receberam ferro com outras co-intervenções [MD 0,35 g/dL (95% CI 0,22, 0,48; I²= 11,01%; p (⊙) =0,36)]; quando a dose foi superior a 5 mg/dia [MD 0,34 g/dL (IC 95% 0,23, 0,45; I²= 2,33%; p (⊙) =0,37)], quando o tempo de intervenção foi superior a 6 meses [MD 0,39g/dL (IC 95% 0,18, 0,60; I² = 37,90%; p(⊙) =0,20)]. Para a ferritina, mostrou maior tamanho do efeito quando utilizaram a dose ≥ 5mg/dia [diferença entre as médias não-padronizadas (SMD) 0,60 (95% CI 0,02,1,18; I²= 91,06, p(⊙) < 0,01)] e intervenção superior a 6 meses [SMD 0,96, (95% CI - 0,16, 1,76; I²=93,38%, p(⊙) < 0,01)]. Os nossos resultados indicam que apesar da fortificação com ferro de leite aumentar modestamente os níveis de hemoglobina sérica ou ferritina sérica dos participantes, não podem ser considerados como tratamento coadjuvante da anemia.

Palavras-chave: pré-escolares; anemia ferropriva; leite fortificado; ferro.

LARGUEZA, Caroline Bekman Diniz. **Effect of consuming iron-fortified milk on ferritin and hemoglobin concentrations in preschool children: a systematic review and meta-analysis.** Food and Nutrition Security f. Dissertation presented to the Graduate Program in Food and Nutrition Security - PPGSAN of the Federal University of the State of Rio de Janeiro - UNIRIO, Rio de Janeiro, 2022.

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most prevalent nutritional deficiency in the world among children under 5 years of age. In the last decade, numerous dairy products have been targeted by the food industry for fortification of micronutrients, especially iron. Thus, the objective of the present study was to systematize data from randomized and nonrandomized controlled trials investigating the effect of consuming iron-fortified milk on hemoglobin and ferritin concentrations in preschool children, in addition to analyzing the dose, timing, and possible adverse effects of consuming these products. We systematically searched five electronic databases for studies evaluating the effect of consuming iron-fortified milk on hemoglobin and ferritin in children aged 1 to 6 years. The randomized meta-analysis model was used to calculate overall effects and by subgroup analysis. Seven trials representing 1,210 preschoolers showed a significant effect of iron fortified milk (IFM) on hemoglobin [effect size (MD) 0.33g/dL (95% CI 0.23, 0.44; I²= 3.85%, p (∞) <0.01)] and ferritin concentrations [0.57 (95% CI 0.19, 0.95; I²= 84.63%, p (∞) <0.01)]. In stratified analyses, hemoglobin showed an increase when subjects received iron with other co-interventions [MD 0.35 g/dL (95% CI 0.22, 0.48; I²= 11.01%; p (∞) =0.36)]; when the dose above 5 mg/day [MD 0.34 g/dL (95% CI 0.23, 0.45; I²= 2.33%; p (∞) =0.37)], when the intervention time was longer than 6 months [MD 0.39g/dL (95% CI 0.18, 0.60; I² = 37.90%; p(∞) =0.20)]. For ferritin, it showed larger effect size when they used dose above 5mg/day [standardized mean difference (SMD) 0.60 (95% CI 0.02,1.18; I²= 91.06, p(∞) < 0.01)] and intervention longer than 6 months [SMD 0.96, (95% CI - 0.16, 1.76; I²=93.38%, p(∞) < 0.01)]. Our findings indicate that despite milk iron fortification modestly increase the levels serum hemoglobin or time size of serum ferritin of participants, cannot be considered in the coadjuvant treatment for anemia.

Keywords: preschoolers; iron deficiency anemia; fortified milk; iron.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

ENANI - Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil

IDR - Ingestão Diária Recomendada

LFF – Leite fortificado com ferro

LNFF - Leite não fortificado com ferro

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNDS – Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1 PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA INFÂNCIA	22
2.2 IMPORTÂNCIA DO FERRO NA SAÚDE E NO BEM ESTAR INFANTIL	24
2.3 CENÁRIO ALIMENTAR E NUTRICIONAL DO PRÉ-ESCOLAR.....	25
2.4 POLÍTICAS PÚBLICAS DE PREVENÇÃO DE ANEMIA	26
2.5 FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS	27
2.6 BIOMARCADORES PARA AVALIAÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA	29
3. JUSTIFICATIVA	31
4. OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GERAL.....	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
5. METODOLOGIA.....	33
5.1 PROTOCOLO E REGISTRO	33
5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	33
5.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA	34
5.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS	34
5.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	34
5.6 SÍNTESE DOS DADOS	35
5.7 ELABORAÇÃO DO MATERIAL EDUCATIVO	36
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
REFERÊNCIAS	66
ANEXO A - Registro na base de registro de prospecção de revisões sistemáticas	70
APÊNDICE A – Combinações de palavras para a pesquisa.....	71
APÊNDICE B – Roteiro das cenas, assunto e ilustração do vídeo educativo produzido.....	72
APÊNDICE C – Link do vídeo	Error! Bookmark not defined.
APÊNDICE D - Material do vídeo.....	74

1. INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais prevalente no mundo entre as crianças menores de 5 anos (WHO, 2020). Estima-se que cerca de 1,6 bilhões de pessoas (cerca de um quarto da população mundial) sofrem de anemia, com uma prevalência maior em crianças em idade pré-escolar (KASSEBAUM *et al.*, 2016).

Os países em desenvolvimento, como o Brasil, e mesmo alguns países desenvolvidos, são marcados por condições sociais adversas e políticas públicas ineficazes que provocam desigualdades na saúde. Conseqüentemente, traduzem-se em diferentes riscos para o desenvolvimento e manutenção de doenças, além da falta de acesso a alimentos ricos em ferro e da frequente situação de insegurança alimentar (ZUFFO *et al.*, 2016; SZARFARC, 2010; UFRJ, 2019). A este respeito, algumas intervenções foram propostas para prevenir e/ou tratar deficiências de micronutrientes, como diversificação dietética para incluir alimentos com vitaminas e minerais altamente absorvíveis, fortificação de alimentos básicos e complementares e provisão de suplementos (WHO, 2012).

A fortificação de alimentos é frequentemente a maneira mais simples de aumentar a ingestão de ferro em uma base ampla e sustentável e, por isso, engloba os esforços de desenvolvimento global mais econômicos (HORTON, 2010). Está sendo implantada atualmente nos Estados Unidos, Grã-Bretanha e na maioria da América Latina (GERA *et al.*, 2012), com o objetivo de melhorar o estado nutricional das populações em risco de carências de micronutrientes (WHO/FAO, 2006). As abordagens de fortificação em massa podem visar uma grande proporção da população, adicionando micronutrientes como ferro, ácido fólico, vitamina B 12 ou vitamina A (PARRICHA, 2016).

Apesar da compreensão da importância da estratégia de fortificação, os pesquisadores de saúde ressaltam que a intervenção primária para prevenir a anemia para qualquer população deve ser a garantia prévia de uma dieta equilibrada, variada, acessível e sustentável, que pode assim incluir alimentos que são fontes de ferro e outros nutrientes necessários para sua absorção (BRASIL, 2010). Entretanto, os resultados de um estudo de revisão sistemática revelaram que a ingestão dietética das crianças brasileiras é marcada pelo consumo inadequado de micronutrientes e excesso de energia, devido à alta ingestão de alimentos ultraprocessados. Esta revisão mostrou uma ingestão inadequada de ferro variando de 0,4% a 65%, a depender da região, faixa etária e acesso aos alimentos fontes do mineral (CARVALHO *et al.*, 2015).

Dado este contexto, alguns alimentos têm sido alvo de fortificação com micronutrientes por parte da indústria alimentícia, tais como fórmulas infantis, cereais matinais, biscoitos e, mais recentemente, produtos lácteos, ainda que os efeitos ainda sejam controversos. Embora existam estudos que não encontraram efeitos significativos nos níveis de hemoglobina (IGLESIAS *et al.*, 2019),

outros concluíram que o consumo de leite fortificado ajudou na prevenção da anemia em crianças menores de 2 anos (GERA *et al.*, 2012).

O leite de vaca e seus derivados, por serem alimentos proteicos e uma das principais fontes de cálcio, comumente são indicados na alimentação infantil acima de 2 anos de idade, quando a criança deixa normalmente de ser amamentada, a fim de garantindo o aporte de cálcio dietético (BUENO, 2007; BUENO, 2011; TOBELMANN, 2001). Nesse contexto, esses alimentos vêm sendo alvo da indústria alimentícia para a fortificação de micronutrientes com objetivo de competir com os inúmeros produtos infantis existentes, como os compostos lácteos, que foram lançados recentemente no mercado (WHO, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Vale mencionar que a eficácia da fortificação em alimentos também depende de alguns fatores, como a biodisponibilidade do ferro, que varia de acordo com o tipo de ferro utilizado, da quantidade fortificada e da presença de fatores que facilitam ou inibem a absorção no alimento a ser fortificado (LYNCH *et al.*, 2018; BUENO, 2011). Além disso, evidências clínicas advertem que a ingestão excessiva e desnecessária de vitaminas e minerais, seja por suplementação ou fortificação de alimentos, pode impor demandas de estresse metabólico ao organismo (WHO/FAO, 2006), especialmente quando o limiar toxicológico entre a ingestão diária recomendada (IDR) e o nível superior de ingestão tolerável é excedido (IOM,2000; CIRINO, 2014).

Dado o exposto acima, é importante determinar se a fortificação de alimentos afeta o estado sérico dos biomarcadores de hemoglobina e ferritina. Os formuladores de políticas e implementadores de programas precisam avaliar cuidadosamente os benefícios e a segurança dos alimentos fortificados com ferro antes de recomendá-los às populações. Esta revisão foi, portanto, realizada para avaliar 1) o efeito do consumo de leite de vaca fortificado com ferro nos biomarcadores de anemia por deficiência de ferro; 2) analisar a dose e tempo de intervenção utilizados nos ensaios incluídos nesta revisão; 3) investigar a aceitabilidade e possíveis efeitos adversos do consumo de leite e produtos lácteos fortificados com ferro.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA INFÂNCIA

Nesse sentido, observa-se que a anemia ferropriva é uma questão de saúde pública, uma vez que quase dois bilhões de pessoas em todo o mundo apresentam anemia e cerca de 27% a 50% da população é afetada pela deficiência de ferro (WHO, 2017). Apesar dessa prevalência, dados

representativos sobre o estado do ferro ainda não estão disponíveis para a maioria dos países, apesar dos cálculos de aproximações da proporção de anemia por deficiência de ferro serem utilizados em pesquisas nas últimas décadas (ZUFFO *et al.*, 2015).

Uma análise global da prevalência de anemia mostrou que crianças em idade pré-escolar são as mais afetadas, com prevalência de 47,4%. Devido às suas características complexas, diversos estudos têm procurado identificar as razões para sua alta prevalência e potenciais fatores associados (SILVEIRA, 2020).

A anemia infantil é um importante problema nutricional em países de baixa e média renda, particularmente na África e na Ásia, onde compreende cerca de 45% dos casos (UFRJ, 2020). Em 2016, a prevalência estimada era de aproximadamente 55% no Sul da Ásia e 60% na África Subsaariana. Mesmo acometendo todos os grupos etários e níveis sociais, inclusive com ampla distribuição geográfica, a anemia ferropriva continua acometendo, prioritariamente, as camadas menos favorecidas socialmente, de menor renda e desenvolvimento (ZUFFO *et al.*, 2015).

Os países em desenvolvimento são marcados por condições sociais adversas e políticas públicas ineficientes que causam iniquidades na saúde. Logo, se traduzem em diferentes riscos para o desenvolvimento e manutenção da doença, além da falta de acesso aos alimentos fonte de ferro e da frequente situação de insegurança alimentar (ZUFFO *et al.*, 2015; UFRJ, 2019).

Mesmo em países desenvolvidos, uma recente metanálise registrou a prevalência de 40,2% de anemia em crianças brasileiras menores de cinco anos de idade (DA SILVA *et al.*, 2016). Apesar das políticas públicas implementadas há décadas, a prevalência de anemia permanece além do aceitável para este grupo populacional. Vale ressaltar ainda que, a escassez de estudos com representatividade nacional em países de renda média, impede o conhecimento da situação atual e seus fatores associados (DA SILVA *et al.*, 2016).

Dados parciais do Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI) de 2019, comparados ao inquérito nacional de 2016, demonstram que a prevalência de anemia entre crianças de 6 a 59 meses ainda é evidente (UFRJ, 2020). Enquanto no Brasil e grande parte das macrorregiões estudadas apresentaram queda do número de anêmicos, na região norte o cenário foi diferente, demonstrando aumento dos casos, conforme evidenciado Tabela 1.

Tabela 1: Prevalência de anemia ente crianças de 5 a 59 meses, para o Brasil e macrorregiões, em duas pesquisas nacionais, Brasil.

	PNDS 2006	ENANI 2019
Brasil	20,9	10,0

Norte	10,4	10,4
Nordeste	25,5	11,7
Sudeste	22,6	7,9
Sul	21,5	7,6
Centro-Oeste	11,0	9,4

Fonte: UFRJ, 2019; PNDS, 2006.

Legenda: Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS); Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI).

É importante salientar ainda que, embora crianças menores de cinco anos estejam entre os grupos de maior susceptibilidade à anemia ferropriva, o agravo também afeta substancialmente crianças em idade escolar, gerando grande preocupação em razão dos impactos relacionados com a capacidade intelectual, crescimento e desenvolvimento, aumentando assim, a predisposição a uma maior frequência de morbidade (BRASIL, 2019). Somado a isso, o desempenho escolar, o padrão geral de saúde e a qualidade de vida dos indivíduos com anemia tende a ser menor quando comparados com crianças não anêmicas (UFRJ, 2019; BRASIL, 2019). Por conta disso, iniciativas de tratamento devem ser priorizados nas políticas públicas voltadas para esta faixa etária.

2.2 IMPORTÂNCIA DO FERRO NA SAÚDE E NO BEM ESTAR INFANTIL

A anemia ferropriva apresenta efeito no crescimento e desenvolvimento de populações de risco, por afetar grupos em idade de crescimento e comprometer o desenvolvimento cerebral (WHO, 2017; VELLOZO, 2011). O ferro é um elemento essencial com funções importantes como transporte de oxigênio, síntese de DNA e metabolismo, além do seu papel no desenvolvimento do sistema nervoso central, principalmente durante os dois primeiros anos de vida. Sua deficiência pode, inclusive, causar déficit cognitivo (ROCHA, 2020).

O maior recrutamento do mineral abrange desde o período pré-natal e tem repercussões importantes e deletérias de longo prazo no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, linguagem e capacidades motoras das crianças, e o impacto negativo pode permanecer mesmo após o tratamento precoce por décadas, especialmente em crianças pouco estimuladas ou de baixo nível social e econômico (WHO, 2017). A carência de ferro na infância também predispõe a cáries dentárias, alterações na imunidade, paladar e apetite (com associação a quadros de pica - alterações do sabor e apetite); resposta alterada ao estresse metabólico e desenvolvimento auditivo e visual (ESTEVEZ *et al.*, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que crianças menores de 60 meses, principalmente menores de 24 meses, são considerados um grupo de risco para anemia por deficiência de ferro (WHO, 2011). Isso é devido ao alto requerimento de ferro nesta faixa etária decorrente de um rápido crescimento e desenvolvimento, aliado a ingestão insuficiente deste mineral. Além disso, alguns fatores podem interferir na absorção de ferro, como a interrupção ou ausência do aleitamento materno exclusivo, associada a introdução alimentar caracterizada por uma dieta monótona, geralmente com baixas quantidades e/ou biodisponibilidade de ferro, insuficiente em vitamina C e excessiva em cálcio (KASSEBAUM *et al*, 2016).

A anemia ferropriva é uma doença amplamente distribuída, que afeta principalmente crianças, adolescentes do sexo feminino, mulheres grávidas e lactantes (WHO, 2011). Crianças em rápido crescimento (de 0-15 anos de idade) podem acumular estoques de ferro durante a fase intrauterina, o que pode levar fisiologicamente a uma deficiência absoluta de ferritina, tornando-as uma das populações com maior risco de anemia (ESTEVEZ *et al.*, 2020).

Os sintomas da anemia ferropriva ocorrem devido ao fornecimento reduzido de oxigênio aos tecidos corporais e incluem dispneia, dor de cabeça, letargia, palidez, dificuldade de concentração, além de poderem afetar o desenvolvimento motor e mental. Além disso, a anemia severa também pode aumentar o risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, mortalidade durante o trabalho de parto, taxas mais altas de infecções e insuficiência cardíaca (WHO, 2020).

2.3 CENÁRIO ALIMENTAR E NUTRICIONAL DO PRÉ-ESCOLAR

Dada a importância do ferro na saúde infantil, cabe ressaltar que há maior recrutamento do mineral, especialmente em bebês e crianças menores de 5 anos de idade. Já durante a gravidez, a demanda aumentada se dá em razão da necessidade de ferro para a eritropoiese materno-fetal e o crescimento fetal. Ao considerar tais fatores, não é surpreendente que a deficiência de ferro e a anemia por deficiência de ferro sejam mais comuns em crianças em idade pré-escolar e mulheres em idade reprodutiva (ROCHA, 2020).

Durante o período pré-escolar, as crianças passam por muitas mudanças; desenvolvimento físico e maturidade, além da taxa de crescimento, personalidade e preferências alimentares, que influenciam na quantidade, qualidade e forma de se alimentar. Devido a esses fatores, observa-se a consonância com dados que indicam que 40% dos pré-escolares brasileiros são provavelmente anêmicos, por conta da inadequação na ingestão de ferro (CARVALHO *et al.*, 2015).

Além disso, uma revisão de 2015 que objetivou investigar o consumo e adequação nutricional em crianças brasileiras (CARVALHO *et al.*, 2015) também mostrou que, dentre os níveis de micronutrientes mais frequentemente considerados inadequados em crianças está o ferro, e que o desmame até os seis meses é apresentado como primeiro fator de risco para o consumo inadequado do mineral. Reitera ainda que, as práticas alimentares na infância devem ser capazes de fornecer quantidade de alimentos suficiente e com qualidade nutricional e sanitária, a fim de atender às necessidades nutricionais das crianças, além de garantir o desenvolvimento do seu máximo potencial.

Nesse sentido, a prática alimentar do pré-escolar, consequência do acesso aos alimentos fonte de ferro, está diretamente relacionada com a vulnerabilidade existente, incluindo-os em situação de insegurança alimentar (CIRINO, 2014).

Diante disso, as políticas públicas se mostram importantes ferramentas estratégicas como forma de prevenir a anemia ferropriva na idade pré-escolar.

2.4 POLÍTICAS PÚBLICAS DE PREVENÇÃO DE ANEMIA

Apesar da notória importância epidemiológica, foi somente a partir da Reunião de Cúpula de New York, em 1990, promovida pelas Nações Unidas, que a anemia passou a figurar no elenco das prioridades mundiais de saúde e nutrição (SZARFARC, 2010). A partir de então, as políticas públicas se tornaram alvo das ações de órgãos internacionais, que visavam reduzir a prevalência de anemia ferropriva mundial.

Em 1992, o Brasil assumiu um compromisso junto às Nações Unidas de, até o ano 2000 (prorrogado para 2003), reduzir a prevalência de anemia por deficiência de ferro entre gestantes (posteriormente expandido para crianças em idade pré-escolar) em 1/3 dos níveis encontrados em 1990 (CARVALHO *et al.*, 2015).

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, dentre as políticas nacionais que visam a prevenção da anemia ferropriva em crianças, pode-se citar a fortificação de alimentos, adotada em consonância com a OMS e que compreende mais de 70 países. A fortificação visa abordagem sustentável e custo-efetiva para a prevenção da anemia ferropriva, e a estratégia NutriSus (oferta de sachês com 15 micronutrientes em pó para acréscimo às preparações da criança na rotina escolar) (WHO, 2011). A política nacional de fortificação de alimentos (RDC da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) -nº 344 de 2002 – fortificação obrigatória de todas as farinhas de trigo e milho comercializadas no Brasil, vigente desde 18/06/2004, foi recentemente atualizada pela ANVISA, prevendo a fortificação das farinhas de trigo e milho com fumarato ferroso e sulfato ferroso em 4 a 9 mg para cada 100g de farinha (RDC nº 150 de 2017) (ANVISA, 2017).

Em 2005, foi criado o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) que orienta que crianças de seis a 24 meses de idade, gestantes e lactantes até o terceiro mês pós-parto realizem suplementação profilática com sulfato ferroso via oral. Vale ressaltar também a recomendação vigente da Sociedade Brasileira de Pediatria, que orienta a suplementação profilática com dose de 1mg de ferro elementar/kg ao dia dos três aos 24 meses de idade, independentemente do regime de aleitamento (BRASIL, 2013).

2.5 FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS

A fortificação de alimentos se mostrou uma técnica eficaz para aumentar o consumo de ferro dietético e, garantir assim, maior aporte nutricional do mineral, e sendo amplamente utilizada em leites e derivados lácteos (DA SILVA *et al.*, 2016).

Segundo a Portaria 31/ 98 da ANVISA (ANVISA, 1998), para obter esta alegação é necessário que o enriquecimento ou fortificação em 100mL do produto, pronto para consumo forneça, no mínimo, 15% da ingestão diária recomendada de referência que, no caso de pré-escolares, seria de 1 a 1,5 mg de ferro (IOM, 2000).

É importante complementar, que a técnica de fortificação de alimentos tem obtido sucesso na redução da prevalência de anemia em alguns estudos conduzidos no mundo, sendo uma forma fácil, segura, de baixo custo e efetiva em curto e médio prazo (ROCHA, 2020; ESTEVEZ *et al.*, 2020). Contudo, para o enfrentamento da anemia ferropriva, a fortificação não substitui necessariamente a suplementação com ferro nem as orientações sobre alimentação adequada e saudável. Entretanto, quando incentivada em longo prazo, pode ocorrer um aumento de ferro na população de maneira geral (VELLOZO, 2011; BRASIL, 2013).

Outro ponto de discussão, é a necessidade nos programas de fortificação, de identificar a fonte de ferro biodisponível não reativo e os veículos alimentares adequados à fortificação, sendo os leites e derivados neste caso, a matriz-alvo em razão da aceitabilidade infantil. Porém, a fortificação com ferro é um método complexo, pois as formas biodisponíveis são quimicamente reativas e produzem, na maioria das vezes, efeitos indesejáveis quando adicionadas aos alimentos (ROCHA, 2020).

Os veículos utilizados para a fortificação com ferro de alimentos em massa, ou seja, direcionada ou orientada para o mercado são: molho de soja, molho de peixe, sal, leite, açúcar, bebidas, cubos de caldo, farinha de trigo, farinha de milho e produtos complementares (PASRICHA *et al.*, 2010). Este tipo de fortificação está associado com aumento da hemoglobina, melhora do estado de ferro e redução da anemia entre as populações. Atualmente, a OMS reconhece quatro tipos de ferro para fortificação (BRASIL, 2021):

- 1) Fortificação universal ou em massa: ocorre, geralmente, de forma obrigatória e consiste na adição de micronutrientes a alimentos de consumo pela maioria da população. É indicada em países onde vários grupos populacionais apresentam risco elevado para deficiência de ferro;
- 2) Fortificação em mercado aberto: iniciativas das indústrias de alimentos, com o objetivo de agregar maior valor nutricional aos seus produtos;
- 3) Fortificação focalizada ou direcionada: visa o consumo dos alimentos enriquecidos por grupos populacionais de elevado risco de deficiência, podendo ser obrigatória ou voluntária, de acordo com a significância em termos de saúde pública;
- 4) Fortificação domiciliar comunitária: tem sido considerada e explorada em países em desenvolvimento. Pode ter sua composição programada, é de fácil aceitação pelo público alvo, porém, apresenta ainda custo elevado, diferente das outras formas e requer que a população seja orientada. Neste tipo de fortificação geralmente são adicionados suplementos às refeições.

Dentre as formas de fortificação, estão incluídos principalmente os *sprinkles*, que são micronutrientes pulverizados sobre os alimentos, e os *spreads*, geralmente uma composição densa em gordura e micronutrientes, visando também a recuperação nutricional (ROCHA, 2020).

Quanto à complexidade na fortificação do ferro, há seleção de um composto que seja bem absorvido, ressaltando que os compostos solúveis são mais bem absorvidos e quimicamente mais reativos, enquanto os compostos com fosfato são pouco reativos e apresentam baixa biodisponibilidade em seres humanos (ROCHA, 2020).

Quanto aos tipos de ferro a serem utilizados na fortificação de alimentos, destacam-se:

- 1) Compostos solúveis em água, como o sulfato ferroso, gluconato ferroso e o lactato ferroso, são considerados ferro de alta biodisponibilidade, mas apresentam a grande desvantagem de interagirem com a matriz alimentar, principalmente modificando suas características sensoriais, podendo-se utilizá-los apenas para fortificar alimentos estocados por curtos períodos. O sulfato ferroso apresenta boa estabilidade, e os efeitos do processamento e cozimento são desprezíveis; os alimentos fortificados mais comuns encontrados com esse tipo de sal são as fórmulas infantis, massas, farinhas de cereais e farinhas de panificação.

- 2) Compostos pouco solúveis em água e solúveis em ácidos diluídos, como o fumarato e o succinato ferroso. Geralmente não causam tantas alterações organolépticas e são mais utilizados em cereais infantis e achocolatados em pó.
- 3) Compostos insolúveis em água e fracamente solúveis em soluções ácidas diluídas, tais como o pirofosfato férrico, ortofosfato, ferro elementar, eletrolítico, carbonila e H- reduzido. Não sofrem alterações nas características organolépticas, mas apresentam a grande desvantagem de possuir baixa biodisponibilidade do ferro, uma vez que não são diluídos no suco gástrico.
- 4) Compostos protegidos apresentam a vantagem de serem mais resistentes às influências do meio, diminuindo as interações com outros nutrientes e ingredientes. Melhoram a retenção do mineral no produto final, possibilitando melhora na biodisponibilidade. São eles quelatos de aminoácidos, compostos encapsulados (sulfato ferroso, fumarato ferroso) e ácido etilenodiamino tetraacético de sódio e ferro (NaFeEDTA) (ESTEVEZ *et al.*, 2020).

Com relação ao consumo de alimentos fortificados com ferro, cabe salientar que, de acordo com o Guia Alimentar para a população brasileira (BRASIL, 2019) muitos dos produtos escolhidos para fortificação são ultraprocessados, produzidos, normalmente, por indústrias de grande porte, e que envolve diversas etapas e técnicas de processamento, além de muitos ingredientes, incluindo sal, açúcar, óleos e gorduras, incluindo substâncias de uso exclusivamente industrial. Somado a isso, costumam ser direcionados ao público infantil, sobretudo em crianças menores de 2 anos, idade essa em que a recomendação é de não inclusão de produtos ultraprocessados.

2.6 BIOMARCADORES PARA AVALIAÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA

Os indicadores para o estudo do estado de ferro em populações são importantes para determinar sua magnitude e distribuição da ocorrência de anemia, permitindo decidir sobre as opções de intervenção, além de monitorar e avaliar o impacto da saúde pública implementada em programas (WHO, 2020).

A hemoglobina, por apresentar menor custo e ser de fácil detecção, é o biomarcador mais utilizado para avaliar anemia ferropriva (WHO, 2017). Porém, a ferritina é o biomarcador mais fidedigno para anemia avaliar o estado de ferro e isso se dá pelo fato de ser uma proteína primária de armazenamento de ferro e ser crítica para a homeostase do mineral (VELLOZO, 2011). A molécula de ferritina é uma casca de proteína intracelular oca, composta por 24 subunidades em torno de um

núcleo de ferro. No corpo, pequenas quantidades de ferritina são secretadas na circulação sanguínea. Na ausência de inflamação, a concentração dessa ferritina plasmática (ou sérica) está positivamente correlacionada com o estoque de ferro corporal. Logo, os níveis de ferritina sérica se associam aos estoques de ferro corporal (FISBERG *et al.*, 2011).

Para analisar os biomarcadores da anemia ferropriva, deve-se considerar que, devido à sua alta reatividade, o ferro está sempre ligado a uma proteína, dependendo de sua função e localização no corpo. Ele circula no plasma ligado à transferrina, é armazenado nas células como ferritina e funciona como parte das moléculas de hemoglobina ou mioglobina (ROCHA, 2020).

Contudo, a avaliação do estado de ferro não é precisa, já que as proteínas refletem o estado de diferentes compartimentos no corpo. Por exemplo, a medição da ferritina sérica avalia o armazenamento de ferro (WHO, 2017), enquanto as medições de ferro no soro e a porcentagem de saturação da transferrina refletem o suprimento de ferro aos tecidos. Receptor de transferrina sérica, a ferritina eritrocitária e a protoporfirina eritrocitária são indicadores do suprimento de ferro para a medula óssea, exclusivamente. Cabe ressaltar também que a anemia por deficiência de ferro é caracterizada por redução da massa de eritrocitária, ferritina sérica baixa, percentual de saturação transferrina baixo, protoporfirina aumentado, receptor de transferrina e hemoglobina baixos (WHO, 2017; SZARFARC, 2010).

Com relação à deficiência de ferro e suas classificações como grave, moderado, leve ou nenhum problema de saúde pública - medido pela concentração de ferritina abaixo dos valores de corte recomendados -, a prevalência de deficiência de ferro pode ser $\geq 40,0\%$, $20,0-39,9\%$, $5,0-19,9\%$ ou $\leq 4,9\%$, respectivamente. Cabe ressaltar ainda que, o conhecimento da prevalência de infecção/inflamação é fundamental para a interpretação das concentrações de ferritina em inquéritos populacionais e interpretar as mudanças após as intervenções com o ferro (WHO, 2020).

3. JUSTIFICATIVA

Na última década, inúmeros produtos lácteos voltados para a primeira infância vêm sendo alvo da indústria alimentícia para fortificação de micronutrientes, principalmente de ferro, e que nos leva - enquanto profissionais de saúde - à dúvida com relação à dose, o tipo de mineral fortificado e a quantidade de produto ingerida que são suficientes para serem utilizados como alternativa para a prevenção ou tratamento da anemia ferropriva, sobretudo em locais de maior insegurança alimentar.

Nesse sentido, ainda que exista hoje no mercado uma ampla variedade de produtos fortificados voltados para a alimentação infantil, a grande maioria apresenta maior custo que o leite tradicional, apresenta algum grau de processamento sendo, em sua grande maioria, ultraprocessados e acrescidos de maltodextrina. Além disso, carecem de evidências científicas que apontem para o benefício do público-alvo. O marketing abusivo e o apelo da indústria, que se vale do argumento de que são alimentos adicionados de vitaminas e minerais, são questões responsáveis por fomentar o consumo de produtos industrializados. Por consequência, pais e cuidadores se eximem da responsabilidade de incluir alimentos fonte como carnes, leguminosas, vegetais verde-escuros e sementes, contribuindo assim, para o cenário alimentar que ainda é um desafio na alimentação infantil.

A maioria dos estudos conduzidos para avaliar o efeito de alimentos fortificados com ferro abrange crianças menores de 2 anos de idade, período ainda coberto pela suplementação de sulfato ferroso.

Há, portanto, a necessidade de averiguar a biodisponibilidade de ferro, o tipo de ferro, dose e tempo que esses produtos fortificados devem ser ofertados, afim de avaliar se, de fato, o consumo destes produtos pode ser uma alternativa para prevenir ou tratar a anemia ferropriva em pré-escolares. Além disso, ações de educação alimentar e nutricional podem ser interessantes ferramentas para nortear educadores, profissionais que não são da área da nutrição e pais e cuidadores acerca do consumo de alimentos fonte de ferro.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Sistematizar estudos que investigaram o efeito do consumo do leite fortificado com ferro sobre o status sérico do ferro em pré-escolares com ou sem anemia.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o tipo de ferro, a dosagem administrada e o tempo de intervenção empregados nos ensaios clínicos selecionados para essa revisão;
- Identificar os biomarcadores utilizados para avaliar o status sérico de ferro nos ensaios clínicos selecionados para essa revisão;
- Investigar aceitabilidade e possíveis efeitos adversos do consumo de leite e derivados fortificados com ferro;
- Avaliar o efeito do consumo de leite de vaca fortificado com ferro sobre o status sérico do ferro em pré-escolares
- Elaborar um vídeo educativo de educação alimentar e nutricional visando instruir pais e cuidadores com relação às estratégias nutricionais relacionadas à anemia ferropriva.

5. METODOLOGIA

5.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura com meta-análise. Esta revisão está em conformidade com o relatório do Manual Revisões Sistemáticas de Intervenções versão 6.2 (HIGGINS, 2021) e foi relatado de acordo com os principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises PRISMA (PAGE, 2020). A fim de garantir transparência e minimizar vieses durante sua execução, o protocolo foi registrado publicamente na base "*International prospective register of systematic reviews* - PROSPERO" sob o número CRD42020213604 (ANEXO A).

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Esta revisão incluiu ensaios clínicos randomizados e não randomizados envolvendo pré-escolares, de 1 a 6 anos de idade, que não fizeram uso de suplementação de ferro e que poderiam responder à pergunta da pesquisa: O leite fortificado com ferro altera o status do ferro em crianças em idade pré-escolar?

Foram excluídos os estudos que incluíam pacientes com doenças hematológicas, ou que incluíam infecções por transfusão de sangue ou o uso de suplementos para esta doença. Somente foram incluídos estudos cuja base alimentar fortificada provinha de leite de vaca em forma líquida ou em pó. Os ensaios clínicos selecionados apresentaram pelo menos um parâmetro bioquímico de interesse (hemoglobina ou ferritina), com valores médios antes e depois da intervenção.

As categorias, de acordo com os critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Grupos de termos de busca (estratégia PICOT) utilizados de acordo com critérios de elegibilidade

Critérios do PICOT	Descrições e termos de busca utilizados para cada critério
Paciente/população	Crianças de 1 a 6 anos de idade
Intervenção	Leite de vaca fortificado com ferro adicionado ou não de outros nutrientes
Comparações (Outcomes)	Grupo controle (que recebeu leite não fortificado com ferro) Concentrações de ferritina e hemoglobina e taxa de incidência de anemia

Tipo de estudo	Ensaio controlado randomizado, ensaios não randomizados e estudos paralelos controlados.
----------------	--

5.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas Medline, Embase, Lilacs, Web of Science e Scopus, por dois pesquisadores independentes, utilizando a combinação de palavras-chave através de operadores booleanos e facilitadores de pesquisa (citações, truncamento, operadores de proximidade) adaptados para cada banco de dados (APÊNDICE A). A pesquisa incluiu estudos publicados até 5 de julho de 2021 sem restrição de idioma. As pesquisas foram realizadas no banco de dados on-line e os resultados foram exportados para o software Mendeley®.

5.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os resultados encontrados em cada base de dados foram exportados para a plataforma web apropriada para revisões sistemáticas, Rayyan QCRI (MOURAD *et al.*, 2016) para gerenciamento de referência. Nesta fase, dois revisores independentes (CB e SR) analisaram os títulos e resumos dos estudos e incluíram apenas aqueles que preenchiam os critérios de inclusão. Em seguida, os textos completos dos registros potencialmente elegíveis foram recuperados e selecionados independentemente novamente (CB, SR) para confirmar a inclusão. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso ou através da intermediação de um terceiro pesquisador.

Para cada estudo, extraímos os seguintes dados: identificação do estudo, país, tipo de estudo e técnica de randomização, tamanho da amostra, idade dos participantes, características da intervenção (tipo de ferro, veículo alimentar, dosagem, duração da intervenção); características de controle; valores iniciais e finais da hemoglobina sérica e/ou ferritina; conflito de interesses declarado e financiamento. Foi realizada uma pesquisa ativa com os autores por e-mail na presença de dados considerados pouco claros ou incompletos.

5.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés de ensaios aleatórios foi avaliado usando a ferramenta Cochrane "Risco de viés" - RoB 2 (STERNE *et al.*, 2020). Usando este instrumento, dois pesquisadores (CB, SR) avaliaram independentemente a qualidade dos estudos: 1) Risco de enviesamento resultante do processo de aleatorização; 2) Risco de enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito de

atribuição à intervenção); 3) Risco de enviesamento devido à falta de dados do resultado; 4) Risco de enviesamento na medição do resultado; e 5) Risco de enviesamento na seleção do resultado reportado. Para cada domínio, as questões de sinalização foram respondidas: sim / provavelmente sim / provavelmente não / não / não informação. Para estudos randomizados, utilizou-se a ferramenta ROBINS-I da Cochrane (STERNE *et al.*, 2019), que apresenta os seguintes domínios: 1) Viés devido a confusão; 2) Viés na seleção dos participantes no estudo; 3) Viés na classificação das intervenções 4) Viés devido a desvios das intervenções previstas 5) Viés devido a dados em falta; 6) Viés na medição dos resultados; 7) Viés na seleção do resultado reportado 8) Viés global.

Com base no julgamento para cada risco, a classificação e os resultados desta etapa foram apresentados numa tabela com uma crítica de cada domínio avaliado em cada estudo.

5.6 SÍNTESE DOS DADOS

Foi realizada uma análise individual a cada biomarcador (hemoglobina e ferritina). Foram feitas meta-análises agrupadas e estratificadas. Os ensaios foram estratificados em três categorias para análise de subgrupos e identificação de possível fonte de heterogeneidade: tipo de intervenção: leite fortificado com ferro (LFF) *versus* LFF com outras co-intervenções (vitamina C, ácido fólico e Zinco), duração da intervenção (≤ 6 meses *versus* > 6 meses) e dose diária de ferro fornecida (< 5 mg *versus* ≥ 5 mg).

Não foram aplicadas medidas de imputação em dados faltantes. A heterogeneidade dos ensaios utilizados na revisão foi avaliada através da inspeção visual para detectar intervalos de confiança sobrepostos e pela realização de um teste qui quadrado ($p < 0,1$ foi considerado estatisticamente significativo devido ao baixo poder estatístico deste teste). Foi também utilizado um teste I-quadrado (I^2) para testar as inconsistências entre os estudos. Se o valor I^2 excedesse 50% e a inspeção visual do gráfico apoiasse estes resultados, estava, portanto, representada uma heterogeneidade substancial. O viés de publicação não foi avaliado porque a meta-análise incluiu poucos ensaios (menos de dez). O modelo de meta-análise de efeitos aleatórios foi aplicado a todas as análises estatísticas.

Foram realizadas análises de *leave-one-out* para avaliar o impacto de um único estudo na análise conjunta. A dimensão do efeito foi expressa como razão de chances (OR) e 95% IC para avaliar os resultados de estudos agrupados para tratar a anemia.

A diferença de médias padronizada e diferença de médias - Tamanho do efeito (MD) e Tamanho do efeito (SMD), e os correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para o tratamento de dados dos níveis de hemoglobina e ferritina, respectivamente. Os valores de SMD de 0,2, 0,5 e 0,8 foram considerados como representando tamanhos de efeito

pequenos, moderados e grandes (WHITE, 2005). Para os estudos que não forneceram informações sobre o desvio padrão das concentrações séricas médias dos biomarcadores no artigo, foi realizado o cálculo com base no intervalo de confiança (WALPOLE, RONALD *et al.*, 2011). Todas as análises estatísticas foram realizadas STATA software, versão 16.0 (StataCorp, Texas, EUA).

5.7 ELABORAÇÃO DO MATERIAL EDUCATIVO

Com o objetivo de instruir outros profissionais ou agentes de saúde que não são da área da nutrição e pais e cuidadores sobre o consumo de alimentos fontes de ferro, as possíveis interações entre os alimentos que influenciam na biodisponibilidade de ferro e a diferença entre os produtos encontrados no mercado, foi criada uma ferramenta norteadora em forma de vídeo educativo. O material educativo é constituído por vídeo, que apresenta, de forma didática, conteúdo voltado para Educação Alimentar e Nutricional, além de enumerar a importância do consumo de fontes de ferro, informar os principais alimentos fontes do mineral e, ainda, apresenta os resultados observados na revisão. O vídeo foi construído com base em dois documentos: “Anemias nutricionais: ferramentas para prevenção e controle eficazes”, da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017) e do Consenso sobre Anemia Ferropriva da Sociedade Brasileira de Pediatria (FISBERG *et al.*, 2018).

A gravação e a construção gráfica da ferramenta educativa foram realizadas em aplicativo denominado Open Broadcaster Software (OBS Stúdio), um programa de streaming e gravação gratuito e de código aberto mantido pelo OBS Project. As edições foram feitas no aplicativo CapCut, plataforma gratuita que disponibiliza recursos como efeitos de transição, filtros, legendas e faixas de áudio para ajudar o usuário em sua produção audiovisual e está disponível para utilização em versão mobile, para dispositivos móveis. A construção do vídeo educativo se deu em 3 etapas (Figura 1).

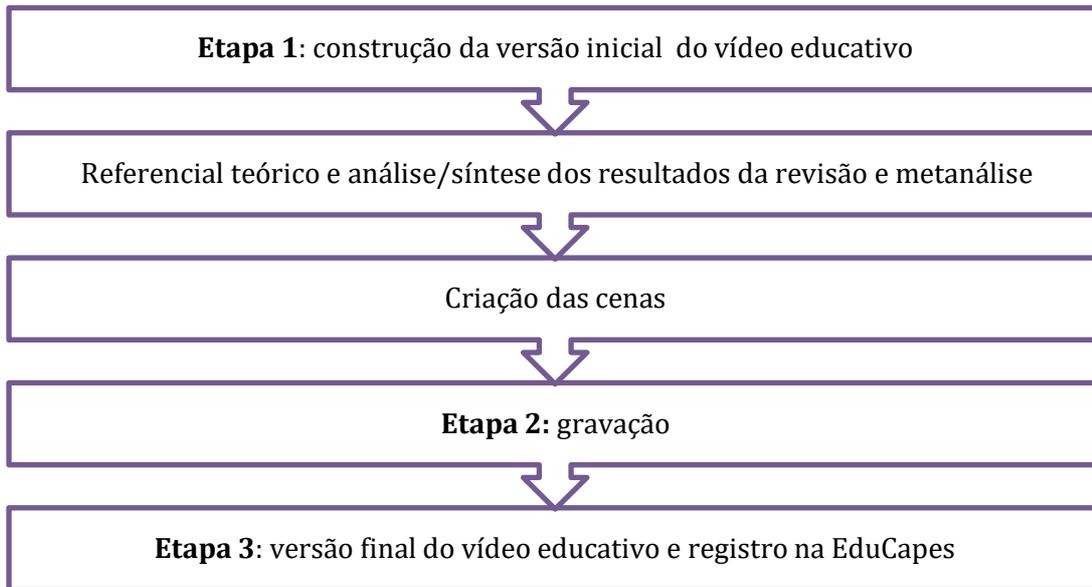


Figura 1: representação das etapas de construção do vídeo educativo.
Fonte: Autoria própria.

a) *Etapa 1: construção da versão inicial do vídeo educativo, a partir do referencial teórico e síntese dos resultados da revisão*

A partir do referencial teórico e da análise e síntese dos resultados da revisão e metanálise, foi realizado um roteiro, no qual apresentava a prevalência da anemia ferropriva no Brasil, e reflexões com relação às seguintes questões:

-Será que o uso leite fortificado é necessário para crianças saudáveis e que estejam com a alimentação adequada?

-Traz benefícios para crianças em outras situações como: Insegurança alimentar, anêmicas? Se sim, qualquer leite do mercado atende?

-Como identificar se um leite é realmente fortificado?

- O consumo deste alimento deve ou pode ser de uso contínuo?

Além disso, esclarecimento sobre a diferença entre leite em pó, compostos lácteos e fórmulas infantis de seguimento destinados para a primeira infância. Em seguida, um infográfico demonstrando nossos resultados e alimentos fonte de ferro.

Na escrita das falas, optou-se pelo emprego de vocabulário comum e acessível ao público-alvo, com seguimentos curtos, uso da voz ativa, para melhor compreensão da mensagem. A partir disso, formulou-se as cenas (APÊNDICE B), que fornecem uma visualização gráfica das imagens importantes que serão gravadas em sequência, através do programa Canva, uma plataforma de design

gráfico que permite aos usuários criar gráficos de mídia social, apresentações, infográficos, pôsteres e outros conteúdos visuais. Está disponível online e em dispositivos móveis.

b) Etapa 2: gravação do vídeo

A partir do roteiro, o vídeo foi gravado no aplicativo Canva e, posteriormente, editado de acordo com a necessidade, a fim de torna-lo atrativo, com os recursos audiovisuais disponíveis. Em seguida, o áudio da narração foi gravado e adicionado ao vídeo.

c) Etapa 3: versão final do vídeo educativo e registro na EduCapes

O vídeo foi adicionado na plataforma YouTube, com acesso disponível através do link e registrado na plataforma da EduCapes.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta dissertação serão apresentados como 1 artigo e um material técnico, no formato de vídeo em mp4.

O artigo foi formatado de acordo com as regras da revista Clinical Nutrition.

Title page: Effect of intake of iron-fortified milk on levels of ferritin and hemoglobin in preschoolers: A systematic review and meta-analysis.

Authors and affiliations:

Caroline Bekman Diniz Largueza¹, Michel Carlos Mocellin², Juliana Côrtes Nunes³, Simone Augusta Ribas⁴

¹ Post-graduate Program in Food and Nutritional Security, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

² Fundamental Nutrition Department, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

³ Post-graduate Program in Food and Nutritional Security, Food Science Department, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Post-graduate Program in Food and Nutritional Security, Program in Food and Nutritional Security, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author:

Graduate Program in Food and Nutrition Security, School of Nutrition, the Federal University of the State of Rio de Janeiro.

Caroline Bekman Diniz Largueza

Rio de Janeiro, Brazil.

E-mail address: carolbekman@gmail.com

Tel/Fax: 0055 21 971709659

Abstract

Background: Food fortification is often the simplest way to increase iron intake on a broad and sustainable basis. It is one of the most cost-effective global development efforts.

Objective: To systematize data from randomized and nonrandomized controlled trials investigating the effect of consumption of iron-fortified milk (IFM) on serum iron status in preschoolers.

Methods: Trials were systematically searched in five electronic databases that evaluated the effect of LFF consumption on hemoglobin and ferritin in children aged 1 to 6 years. The randomized meta-analysis model was used to calculate total and stratified effects.

Results: Seven trials representing 1,210 preschoolers showed a significant effect of IFM on hemoglobin [difference in means (MD) 0.33g/dL (95% CI 0.23, 0.44; $I^2= 3.85\%$, $p(\infty) <0.01$)] and ferritin concentrations [effect size (SMD) 0.57 (95% CI 0.19, 0.95; $I^2= 84.63\%$, $p(\infty) <0.01$)]. In stratified analyses, hemoglobin showed an increase when subjects received iron with other co-interventions [MD 0.35 g/dL (95% CI 0.22, 0.48; $I^2= 11.01\%$; $p(\infty) =0.36$]; and when the iron dose was above 5 mg/day [MD 0.34 g/dL (95% CI 0.23, 0.45; $I^2= 2.33\%$; $p(\infty) =0.37$)] and the intervention time was over 6 months [MD 0.39g/dL (95% CI 0.18, 0.60; $I^2 = 37.90\%$; $p(\infty) =0.20$)]. For ferritin, stratified analyses showed a larger effect size when they used dose higher than 5mg/day [SMD 0.60 (95% CI 0.02, 1.18; $I^2= 91.06$, $p(\infty) < 0.01$)] and intervention was conducted longer than 6 months [SMD 0.96, (95% CI - 0.16, 1.76; $I^2=93.38\%$, $p(\infty) < 0.01$)].

Conclusions: Our findings indicate that although milk iron fortification modestly increases serum hemoglobin levels or the time size of serum ferritin of participants, it cannot be considered in the coadjuvant treatment for anemia.

Register: CRD42020213604.

Keywords: Milk fortified with iron; Preschoolers; Anemia; Iron; Fortification. Food, Fortified

Introduction

Iron deficiency anemia is the most prevalent nutritional deficiency worldwide among children under five years of age [1]. It is estimated that about 1.6 billion people (about a quarter of the world's population) are affected by anemia, with a higher prevalence in preschoolers [2].

Cow's milk and milk products are usually indicated for feeding infants over two years of age when they are no longer breastfed. This is mainly due to their protein and calcium content, which plays a crucial role in bone health and growth [3]. Due to these products' market potential, the food industry has recently been embracing the approach of mass fortification with the addition of micronutrients in various foods aimed at children to increase their consumption by a large part of the population [4]. Infant formulas, breakfast cereals, cookies, and, more recently, dairy composites and infant formulas for early childhood are some examples of this strategy.

Despite this market backdrop, it is noteworthy that the effects of fortified food intake on children's health still lack scientific evidence or are controversial [5,6]. Some findings from intervention studies suggest that iron fortification of milk is effective in altering serum iron status or preventing anemia [3], but others have found no significant effects on hemoglobin levels [2].

We should add that the efficacy of food fortification also depends on some factors, such as the bioavailability of iron, which may vary by type of iron used, the amount fortified, and factors that facilitate or inhibit absorption in the fortified food [3,7]. Moreover, clinical evidence warns that excessive and unnecessary intake of vitamins and minerals by supplementation or food fortification may generate body metabolic stress [8,9], especially when the toxicological threshold between the recommended daily intake (RDI) and the upper level of tolerable intake is exceeded [10-12].

From the foregoing, it would be essential to investigate whether fortification in liquid dairy and non-fermented milk products with iron significantly alter serum iron status, whether the continued use of these products causes adverse effects, and whether they are safe to recommend for any type of population, especially for preschoolers. Therefore, this review was conducted to 1) assess the effect of consuming iron-fortified cow's milk on hemoglobin and ferritin biomarkers; 2) assess the type, dose, and timing of intervention used in clinical trials; 3) assess the investigated hypothesis of treating anemia 4) investigate the acceptability and possible adverse effects of consuming fortified dairy products.

Methods

Registration and protocol

This study consists of a systematic review of the literature with meta-analysis. This review complied with the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions version 6.2 [13] and was reported according to the Main Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses: PRISMA [14]. Thus, the protocol was publicly registered in the International prospective register of systematic reviews-PROSPERO under number CRD42020213604 to ensure transparency and minimize bias during its implementation.

Eligibility criteria

This review included only controlled trials involving preschoolers aged 1 to 6 years that could answer the research question: Does iron-fortified cow's milk alter the iron status, and is it intended to treat anemia in preschoolers? The categories by eligibility criteria are shown in Table 1. Studies that included patients with hematological diseases or blood transfusion infections, or the use of supplements for this disease were excluded. Only studies whose fortified food base derived from cow's liquid or powder milk were included. Anemia rates (prevalence or incidence) were the secondary endpoints.

Search strategy

The literature search was performed in MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), Lilacs, Web of Science, and Scopus databases by two independent investigators using keyword matching with Boolean operators and search facilitators (citations, truncation, proximity operators) adapted for each database (Supplementary Material 1). The selected clinical trials presented at least one biochemical parameter of interest (serum hemoglobin or ferritin), with mean values before and after the intervention. The search included studies published until July 5, 2021. Reference lists of studies that met the inclusion criteria and reviews were also searched to identify additional relevant studies. When eligibility was unclear from the data presented in the article, the original authors were contacted by e-mail for further information. No restrictions for languages or dates were applied. Search was performed in the online database, and results were exported to Mendeley® reference manager software.

Selection of studies

The results found in each database were exported to the appropriate web platform for

systematic reviews, Rayyan QCRI [15], for reference management. In the screening phase for eligibility, two independent reviewers (CB and SAR) analyzed the titles and abstracts of the studies and selected only those that apparently met the research criteria. Then, the full texts of potentially eligible records were retrieved to confirm inclusion. Any discrepancies were resolved by consensus or through the intermediation of a third researcher.

Data extraction

We extracted the following data for each study: study identification, country, study type and randomization technique (if it was randomized), sample size, age of participants, intervention characteristics (type of iron, food vehicle, dosage, duration of intervention); control features; initial and final values (means and SD) of serum hemoglobin or ferritin; declared conflict of interest and funding. An active search was carried out with the authors by e-mail in the presence of data considered unclear or incomplete.

Risk of bias assessment

The risk of bias in randomized trials was assessed using the Cochrane “Risk of Bias” tool – RoB 2 [16]. Using this tool, two researchers (CB, SR) independently assessed the quality of studies for 1) Risk of bias resulting from the randomization process; 2) Risk of bias due to deviations from intended interventions (attribution effect to intervention); 3) Risk of bias due to missing outcome data; 4) Risk of bias in outcome measurement; and 5) Risk of bias in the selection of reported outcome. For each domain, the signaling questions were answered: yes / probably yes / probably no/no / no information. For randomized studies, the Cochrane ROBINS-I tool [17] was used, which presents the following domains: 1) Bias due to confounding; 2) Bias in the selection of study participants; 3) Bias in the classification of interventions 4) Bias due to deviations from planned interventions 5) Bias due to missing data; 6) Bias in outcome measurement; 7) Bias in the selection of the reported outcome 8) Overall bias. Based on the judgment for each risk, the ranking and results of this step were presented in a table with a critique of each domain evaluated in each study.

Data synthesis

Each biomarker (hemoglobin and ferritin) was analyzed. We performed pooled and stratified meta-analyses. The trials were stratified into three categories for subgroup analysis and identification of the possible source of heterogeneity: type of intervention: iron-fortified milk (IFM) only versus IFM with other co-interventions (zinc, folic acid, zinc, or vitamin C);

intervention duration (≤ 6 months versus > 6 months); and a daily dose of iron provided (< 5 mg versus ≥ 5 mg).

No imputation measures for missing data were applied. Heterogeneity of the trials used in the review was assessed by visually inspecting the forest plots to detect overlapping confidence intervals and by performing a Chi² test ($p < 0.1$ was considered statistically significant because of this test's low statistical power). An I-square test (I^2) was also used to test for inconsistencies across studies. If the I^2 value exceeded 50% and visual inspection of the forest plot supported these results, substantial heterogeneity was therefore represented. Publication bias was not assessed because the meta-analysis included few trials (less than ten) [13]. The random effects meta-analysis model was applied to all statistical analyses. Additional Leave-one-out meta-analyses were performed to assess the impact of a single study in the pooled analysis.

The unstandardized mean difference – MD (effect size represented as g/dL) and standardized mean difference – SMD (effect size from Hedges' g standardized mean difference) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated for combine the effects of the iron-fortified milk (IFM) on concentrations hemoglobin and ferritin, respectively, from each study using group's means and SD after interventions. SMD values of 0.2, 0.5, and 0.8 represent small, moderate, and large effect sizes [18]. Two studies [19,20] did not provide information on the SD in the report, but the calculation was performed based on the confidence interval [21]. For secondary outcomes, we calculated the OR to assess the effects of IFM on the likelihood of developing or preventing iron anemia from the number of cases described before and after the intervention. The odds were logarithmically transformed to perform the analysis. All statistical analyses were performed under STATA software, version 16.0 (StataCorp, Texas, USA).

Results

Description of search results

Searching the databases retrieved a total of 667 records. Among the records identified, 201 were removed as duplicates, resulting in 466 for the title and abstract screening. Twenty-six potentially relevant records were obtained as full-texts. No studies were manually included after reviewing the reference lists of selected publications. Nineteen full-text studies were excluded at this stage because they did not meet the research inclusion criteria. Finally, seven studies met the inclusion criteria, as shown in Figure 1.

Characteristics of the studies

The characteristics of the studies included in this review are shown in Table 2. Of the total, 1.210 preschoolers, of which 674 received iron-fortified and 536 unfortified. Regarding the study design, all trials were controlled, randomized, parallel, and double-blind, except for Grijalva et al. [22], a quasi-experimental study. Most were found in the Americas [20,22,23] and published before 2015, with only one in the last five years [19].

As for language, most studies were published in English, except for one in Spanish [22]. We emphasize that two studies received private funding to conduct their research [22,24]; however, no study declared any conflict of interest. The others did not declare whether they received funding. As for the length of intervention, there was a range of 3.5 to 12 months [2,19,20,22-25]; of these, 5 studies offered fortified milk for 6 months or longer [2,19,20,22,25].

Regarding biomarkers, the variation in serum hemoglobin and ferritin concentration before and after treatment was the primary outcome in almost all studies [2,19,20,22,23,25] except for the study by Arcanjo et al. [24], in which only the variation in hemoglobin concentration was evaluated. As for the food matrix, almost all studies [2,19,20,22,23,25] used pure cow's milk for iron supplementation. The type of iron chosen for supplementation varied among the studies: ferrous sulfate [2,24], ferrous gluconate [20,24,25], and ferrous lactate [25]. Two studies did not report the iron type [19,22].

Noteworthy is that only four [2,19,22,25] of the seven studies investigated food intake and iron content obtained from the participants' diet during the study.

The dose of iron offered ranged from 2.1 to 14.9 mg/day (Table 2) [2,19,20,22-25]. Five of the seven studies offered a dose greater than 5 mg/day [19,20,23-25] and four were supplemented with micronutrients other than iron (vitamin C, folic acid, and zinc) [2,19,20,22]. Arcanjo et al. [24] did not present how much was offered to the control group.

Three studies [20,23,25] reported in their results some anemic children at baseline, but only one study showed a difference in the percentage of anemic children between the control (30%) and intervention (41.4%) groups before the intervention [23]. Only one study [22] reported ten children had low weight in the intervention group, one being severely malnourished and nine with mild to moderate malnutrition.

The studies that presented information on breastfeeding mentioned that there was no difference between the control and intervention groups. Three studies did not describe breastfeeding [20,22,24]. Virtanen et al. [25] reported that no participants were breastfed during the study but reiterated that they were breastfed at birth. We emphasize that some studies did not include infants

of breastfeeding age. Therefore, they may not have presented this information.

Effect of fortified milk on biomarkers

All trials (n=7) that investigated the effects of IFM on hemoglobin levels were included in the meta-analysis. The pooled analyses showed that there was a significant effect in hemoglobin concentrations between children receiving IFM and non-iron-fortified milk (NIFM) [0.33g/dL (95% CI 0.23,0.44; $I^2= 3,9\%$, $p <0.45$)].

Stratified analyses did not show relevant differences from the global analysis for the hemoglobin levels in trials in which IFM was associated with other interventions (vitamin C, folic acid, and zinc) [0.35 g/dL (95% CI 0.22, 0.48; $I^2= 11.0\%$; $p <0.36$)], or regarding the duration of the intervention (> 6 months or ≤ 6 months). However, the subgroup of the studies which dose of iron was ≤ 5 mg/day did not show a significant effect on hemoglobin levels [0.28 g/dL (95% IC -0.08, 0.64; $I^2=12.6\%$; $p<0.28$)] (Figure 4).

Six of seven studies assessing the intervention's effects on the ferritin levels presented appropriate data to be included in the meta-analysis. Analyses of results showed that the size of the effect was significant and moderate [SMD 0.57 (95% CI 0.19, 0.95; $I^2= 84.6\%$, $p <0.01$)] (Figure 5). The results were not altered in the leave-one-out meta-analyses for the two biomarkers.

In the same way, ferritin subgroups analysis does not apparently change the global results with significant relevance, except for the duration of the intervention which studies that offered IFM for six or more months had a higher SMD than studies with less than six months of intervention [SMD 0.96 (95% CI 0.16, 1.76; $I^2=93.38\%$, $p < 0.01$) versus SMD 0.31 (95% CI 0.02, 0.60; $I^2=33.8\%$, $p=0.24$)] (Figure 5).

The heterogeneity was acceptable ($I^2 < 20\%$; $p \geq 0.1$) for all hemoglobin analyses (global and stratified), while analyses had significant heterogeneity ($\geq 80\%$; $p <0.1$) for ferritin, global, and some subgroups.

Intention to treat for anemia: results of pooled studies

Four controlled trials reported data on the hypothesis of treating anemia, and reduction prevalence ranged from 3.7 to 36.7% after intervention with IFM [27,28,29]. The study by Rivera et al. [20] also reported a reduced prevalence of anemia in the control group. A total of 1.175 patients from 6 studies are included in the meta-analysis [19,20,22-25].

The study by Szymlek Gay et al. [25] was not included in this analysis because the data were unavailable. There was no heterogeneity between the trials ($I^2 = 0\%$, $p=0.75$), and the results of the

pooled analysis showed that the intervention with IFM did not prevent the development of anemia [OR 1.03 (95% CI 0.58, 1.48)]. The same was observed for the stratified analyses with respect to dose [>5 mg/day / 5 studies: OR 0.99 (95% CI 0.53, 1.44; $I^2 = 0\%$; $p = 0.77$); ≤ 5 mg/day: only one study included] and intervention time [≤ 6 months / 4 studies: OR 1.06 (95% CI 0.46, 1.65; $I^2=0\%$; $p = 0.48$); > 6 months/ 2 studies: OR 0.99 (95% CI 0.32, 1.67; $I^2=0\%$; $p = 0.67$).

As for the cut-off point to determine the prevalence of anemia, almost all studies used hemoglobin below 11g/dL and ferritin below 12 $\mu\text{g/L}$, except for Lovell et al. [19], who considered hemoglobin below 10g/dL at the beginning of the intervention.

Acceptability and adverse effects

IFM was generally well tolerated (range 96 to 100%). However, only three studies evaluated the acceptability and consumption-related adverse effects [19,23,24]. Only the study by Lovell et al. [19] reported adverse effects: gastrointestinal complaints and problems with taste acceptance in the first weeks of the study.

Risk of bias assessment

The results of the quality assessment are shown in Figure 2. Three studies were considered to be at high risk of bias [19,20,24], two with low risk of bias [22,23], and two with some concerns [25,2]. The study authors did not clearly detail the allocation concealment and the analysis plans. Finally, the quasi-experimental study by Grijalva et al. [22] was assessed as low risk of bias, with only “moderate risk” in the domain of outcome measurement bias.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first systematic review study with meta-analysis that has investigated the effect of iron-fortified milk in preschoolers, especially after the age of 2. Although our study showed that iron-fortified cow milk increased serum hemoglobin and ferritin levels, our results showed an apparently modest clinical relevance for anemia prevention, which is because four of the seven studies analyzed showed a reduction in anemia rates, but the intention to treat anemia could not be proven in the pooled analysis. Still, it is worth noting that in the subgroup analyses, for hemoglobin, the increase was significant only at doses above >5 mg/day; and for ferritin, the effect was more significant when the fortification was maintained over six months. Recently, a WHO published a guideline stating that ferritin is the most appropriate biochemical indicator to assess iron status in individuals and populations [1].

Hemoglobin was the biomarker chosen in all studies included in this review to assess serum iron status or the likelihood of treating anemia, although ferritin is currently considered a better biomarker for assessing iron status in populations [1]. The reason for this finding may be related to the cost and time of ferritin versus hemoglobin analysis or because diagnosis of iron-deficiency anemia by serum hemoglobin levels is still the most commonly cited in epidemiological studies and indicated by some national and international guidelines [1,35]. In this review, only the study of Arcanjo et al. [23] did not include ferritin for serum iron status analysis.

Our findings revealed that besides iron, of the seven clinical trials included in the review, six had co-interventions with other micronutrients, and vitamin c, zinc, and folic acid were the most prevalent. Regarding the bioavailability of iron in the presence of the facilitators, there is consensus in the literature that ascorbic acid potentiates the absorption of non-heme iron, keeping it in the soluble chelate form in the small intestine [29]. Concerning zinc, trials of supplements combined with iron in humans and animal models have revealed negative interactions, but there are conflicting data on the direction and magnitude of these interactions [30]. This explains why these two micronutrients can act as agents that increase iron bioavailability, provided they are in the appropriate proportion [27,28].

Some studies have tested the hypothesis that iron-zinc interactions occur through competition in a specific transport protein during intestinal absorption; however, the exact mechanisms remain elusive. On the other hand, in vitro or animal studies have depicted that zinc deficiency may contribute to iron deficiency anemia and accumulated tissue and cellular iron [8,10,31,32]. Furthermore, human cross-sectional studies have shown a positive association between serum zinc levels and hemoglobin and iron status markers [33,34].

Regarding the co-intervention with folic acid in IFM, this seems to be related to the role this vitamin plays in the maturation of red blood cells (RBCs). It acts as a coenzyme in several cellular reactions [33,35]. It is worth noting that folate concentrations in red blood cells respond slowly to changes in folate intake because these cells, which have a lifespan of 120 days, accumulate folate only during erythropoiesis [42]. Thus, folate concentrations in erythrocytes help indicate long-term folate status. These facts may explain why two studies in this review with folic acid supplementation in milk showed better results regarding biomarkers when the intervention period was longer than six months [19, 25].

Our results were similar regardless of the intervention time of the study. However, there was no heterogeneity when the intervention was ≤ 6 months (Figure 4). In contrast, studies conducted for longer than six months showed more than 37% heterogeneity. We believe this is due to the discrepant

number of participants in the intervention and control groups in one of the studies [19]. It is worth mentioning that only one study was conducted with less than 120 days [24], which is the renewal time of red blood cells [39].

As for the daily dose of iron offered during the intervention, our results suggest that a dose of more than 5 mg/day of this mineral showed a significant effect on hemoglobin and ferritin. Moreover, we point out that one of the studies [20] that evaluated a dose of iron higher than 5 mg/day had a high number of participants, thus contributing a significantly higher burden compared to studies that used a dose of less than 5 mg/day. On the other hand, Szymlek Gay [25] contributed negatively to the results concerning the dose of less than 5 mg/day. The discrepant dose (1.5 mg/day) compared to the other studies may have contributed to the outcome of the analysis. We also emphasize that only two studies administered doses below 5 mg/day [2,22] and that the other studies that administered high doses (greater than 10 mg/day) had an intervention time of fewer than six months [24,25], a variable that enhanced the effects on the biomarkers analyzed in this study.

Considering clinical practice, despite significant SMD when the intervention time was longer than six months for ferritin, it showed a high degree of heterogeneity. Thus, notwithstanding the higher SMD, it cannot be stated that intervention longer than six months is more significant than intervention for fewer than six months. However, it should be noted that ferritin is a protein of the primary storage mechanism of iron, making it available for cellular processes [10], which explains why the results seem to be more significant in studies lasting longer than six months.

This time allows for greater iron storage and the consequent availability of iron to the cells. We believe that the dose, length of intervention, and the number of participants from the studies by Lovell et al. [19] and Rivera et al. [20] were responsible for the magnitude of the result.

Most studies in this review did not report whether the children were still being breastfed during the intervention, which may be justified because most participants were older than 24 months at baseline, a period when infants are usually no longer on complementary breastfeeding. Moreover, the two studies that provided this information [19,24] did not report any difference in the number of breastfed children between the control and intervention groups.

As for the likelihood of treating anemia, only two studies [20,23] had anemic participants at baseline. We reiterate that one of them [20] had significantly more participants and contributed more than 40% of the weight to the overall result. In parallel, although one study [22] had malnourished participants, the number was negligible and therefore did not influence the overall result, although malnutrition may interfere with iron absorption [1].

Despite the understanding of the importance of the fortification strategy, the primary

intervention to prevent anemia should be the previous assurance of a balanced, varied, and affordable diet, which may thus include foods that are sources of iron and other nutrients necessary for its absorption before considering the consumption of iron-fortified foods. We should add that further clinical trials are needed to address these questions and find answers to the currently unresolved issues, especially in the pediatric range [40] because of the lack of evidence to definitively support the effect of calcium on iron absorption and the regulation of genes, and the localization of proteins involved in this process.

Finally, the authors found that none of the clinical trials included in this review conducted an intervention with dairy products (fortified milk, infant formulas, and dairy composites) currently available on the market for at least the past three years. Although the nutritional labeling of most of these products displays information that these foods are rich in iron and other micronutrients, it is not yet possible to conclude the consumption of these products in children's health, especially concerning the prevention of iron deficiency anemia.

Strengths and limitations

This meta-analysis was performed with a robust design. We made an effort to search multiple sources to minimize publication bias, and no filters were applied. Ferritin results were significantly heterogeneous, especially in pooled analyses, indicating variations between studies in estimates of the effect of IFM on measured outcomes, which may be due to methodological differences in the trials regarding the dose administered, combinations with other nutrients, and differences between the samples investigated regarding health conditions. Small sample sizes were also considered to be a cause of heterogeneity.

Although subgroup analyses were performed to reduce heterogeneity, the results for ferritin did not change in most analyses, suggesting that these variables were not the most important sources of heterogeneity. Furthermore, the limited number of studies hindered more robust analyses.

Conclusion

Our results indicate that fortifying cow's milk with iron can increase schoolchildren's serum hemoglobin and serum ferritin levels. However, the magnitude of this effect in the sample studied does not seem to contribute significantly to the adjuvant treatment of anemia. New clinical trials with good methodological quality, evaluating products available for consumption, and considering possible confounding factors may reduce heterogeneity among studies and achieve more assertive conclusions.

Conflict of Interest

The authors have declared no conflicts of interest.

Funding statement

This research has not received specific grants from the public, commercial, or non-profit funding agencies.

References

1. World Health Organization: guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. El menchawy, I. et al. Efficacy of Multiple Micronutrients Fortified Milk Consumption on Iron Nutritional Status in Moroccan Schoolchildren. *Journal of nutrition and metabolism*, 2015.
3. Virtanen, M. A. et al. Iron-fortified and unfortified cow's milk: Effects on iron intakes and iron status in young children. *Acta Paediatrica*, v.90, p. 724–731, 2001
4. Kassebaum NJ; GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Apr;30(2):247-308. doi: 10.1016/j.hoc.2015.11.002. PMID: 27040955.
5. Bueno L, Marchini, J S., Oliveira, J.E.D. Bioavailability of iron in nutritional formulations. *Brazilian Journal of Clinical Nutrition*. São Paulo, v. 26, n. 4, p. 276–280, 2011.
6. Pasricha SR, Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Apr;30(2):309-25. doi: 10.1016/j.hoc.2015.11.003. PMID: 27040956.
7. Iglesias Vázquez L, Canals J, Voltas N, Jardí C, Hernández C, Bedmar C, Escribano J, Aranda N, Jiménez R, Barroso JM, Ribot B, Arija V. Does the fortified milk with high iron dose improve the neurodevelopment of healthy infants? Randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2019 Sep 5;19(1):315. doi: 10.1186/s12887-019-1679-0. PMID: 31488098; PMCID: PMC6727503.
8. Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012 Aug;96(2):309-24. doi: 10.3945/ajcn.111.031500. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22760566.
9. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, Brittenham G, Fairweather-Tait S, Hurrell RF, McArdle HJ, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Iron Review. *J Nutr.* 2018 Jun 1;148(suppl_1):1001S-1067S. doi: 10.1093/jn/nxx036. PMID: 29878148; PMCID: PMC6297556.
10. World Health Organization, Food, and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines on Food Fortification with Micronutrients. Geneva: World Health Organization, 2006. [ISBN 92 4 159401 2] [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43412/9241594012_eng.pdf?sequence=1].
11. Institute Of Medicine: Dietary reference intake: applications in dietary assessment. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
12. Cirino AC, de Vargas Zanini R, Gigante DP. Consumption of foods with voluntary fortification of micronutrients in southern Brazil: prevalence and associated factors. *Public Health Nutr.* 2014 Jul;17(7):1555-64. doi: 10.1017/S1368980013001857. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23866766.
13. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.3 (atualizado em fevereiro de 2022)*. Cochrane, 2022. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354; PMCID: PMC5062054.

18. White IR, Thomas J. Standardized mean differences in individually randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. *Clin Trials* 2005;2(2):141e51.
19. Lovell AL, Davies PSW, Hill RJ, et al. Compared with Cow Milk, a Growing-Up Milk Increases Vitamin D and Iron Status in Healthy Children at 2 Years of Age: The Growing-Up Milk-Lite (GUMLi) Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2018 Oct 1;148(10):1570-1579. doi: 10.1093/jn/nxy167. PMID: 30281106.
20. Rivera JA, Shamah T, Villalpando S, Monterrubio E. Effectiveness of a large-scale iron-fortified milk distribution program on anemia and iron deficiency in low-income young children in Mexico. *Am J Clin Nutr.* 2010 Feb;91(2):431-9. doi: 10.3945/ajcn.2009.28104. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20016011.
21. Walpole, Ronald, et al., *Probability e statistics for engineer & scientists*. Pearson Prentice Hall, 2011.
22. Grijalva-Haro MI, Chavarria EY, Artalejo E, Nieblas A, Ponce JA, Robles-Sardin AE. Efecto de la leche fortificada liconsa en el estado de hierro y zinc en prescolares Mexicanos [Impact of fortified milk on the iron and zinc levels in Mexican preschoolers]. *Nutr Hosp.* 2014 Feb 1;29(2):331-6. Spanish. doi: 10.3305/nh.2014.29.2.7029. PMID: 24528349.
23. Villalpando S, Shamah T, Rivera JA, Lara Y, Monterrubio E. Fortifying milk with ferrous gluconate and zinc oxide in a public nutrition program reduced the prevalence of anemia in toddlers. *J Nutr.* 2006 Oct;136(10):2633-7. doi: 10.1093/jn/136.10.2633. PMID: 16988138.
24. Arcanjo FP, Arcanjo CC, Arcanjo FC, Campos Lde A, Amancio OM, Braga JA. Milk-based cornstarch porridge fortified with iron is effective in reducing anemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2012 Oct;58(5):370-4. doi: 10.1093/tropej/fms003. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22345330.
25. Szymlek-Gay EA, Ferguson EL, Heath AL, Gray AR, Gibson RS. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial¹². *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1541-51. doi: 10.3945/ajcn.2009.27588. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828711.
26. Lynch SR. The impact of iron fortification on nutritional anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005 Jun;18(2):333-46. doi: 10.1016/j.beha.2004.09.003. PMID: 15737894.
27. Bothwell TH, MacPhail AP. The potential role of NaFeEDTA as an iron fortificant. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004 Nov;74(6):421-34. doi: 10.1024/0300-9831.74.6.421. PMID: 15743018.
28. *Food Sci. Technol, Campinas, 40(Suppl. 1): 363-368, June 2020 DDOI: https://doi.org/10.1590/fst.15419*
29. Fischer Walker C., Kordas K., Stoltzfus R.J., Black R.E. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82:5–12. doi: 10.1093/ajcn/82.1.5.
30. Pasricha SR, Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Apr;30(2):309-25. doi: 10.1016/j.hoc.2015.11.003. PMID: 27040956.
31. El Hendy H.A., Yousef M.I., Abo El-Naga N.I. Effect of dietary zinc deficiency on hematological and biochemical parameters and concentrations of zinc, copper, and iron in growing rats. *Toxicology.* 2001;167:163–170. doi: 10.1016/S0300-483X(01)00373-0.
32. Ergul A.B., Turanoglu C., Karakukcu C., Karaman S., Torun YA Increased Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Children with Zinc Deficiency. *Eurasian J. Med.* 2018;50:34–37. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.17237
33. Niles B.J., Clegg M.S., Hanna L.A., Chou S.S., Momma T.Y., Hong H., Keen C.L. Zinc deficiency-induced iron accumulation, a consequence of alterations in iron regulatory protein-binding activity, iron transporters, and iron storage proteins. *J. Biol. Chem.* 2008;283:5168–5177. doi: 10.1074/jbc.M709043200.
34. Bailey L, Gregório JF. Folate metabolism and requirements. *J Nutr.* 1999;129:779–82.
35. WHO. Guideline: optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015; [cited 28 February, 2022]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161988/1/9789241549042_eng.pdf?ua=1.

36. Uehara, Sofia K, Rosa, Glorimar. Association between folic acid deficiency and disease and prevention strategies: a critical view. *Revista de Nutrição* [online]. 2010, v. 23, n. 5 [Accessed 28 March 2022], pp. 881-894. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000500018>>. Epub 23 May 2011. ISSN 1678-9865. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000500018>. 3
37. Chanarin I. Folate deficiency. In: Blakley RL, Whitehead VM, editors. *Folates and pterins. Volume 3. Nutritional, pharmacological, and physiological aspects*. New York: John Wiley & Sons; 1986:75–146.
38. Grotto, Helena Z. W. Iron physiology and metabolism. *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy* [online]. 2010, v. 32, suppl 2 [Accessed 21 Março 2022] , pp. 08-17. Available at: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000050>>. Epub 14 Maio 2010. ISSN 1806-0870. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000050>.
39. World Health Organization. (2000). Complementary feeding: family foods for breastfed children. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66389>.
40. Herrera M., Julián; Parra S., Beatriz E et al. Calcium as a nutrient involved in the synthesis and localization of proteins that facilitate iron uptake and effl ux in enterocytes *Revista Chilena de Nutrición*, vol. 42, núm. 4, diciembre, 2015, pp. 392-398 Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología Santiago, Chile.

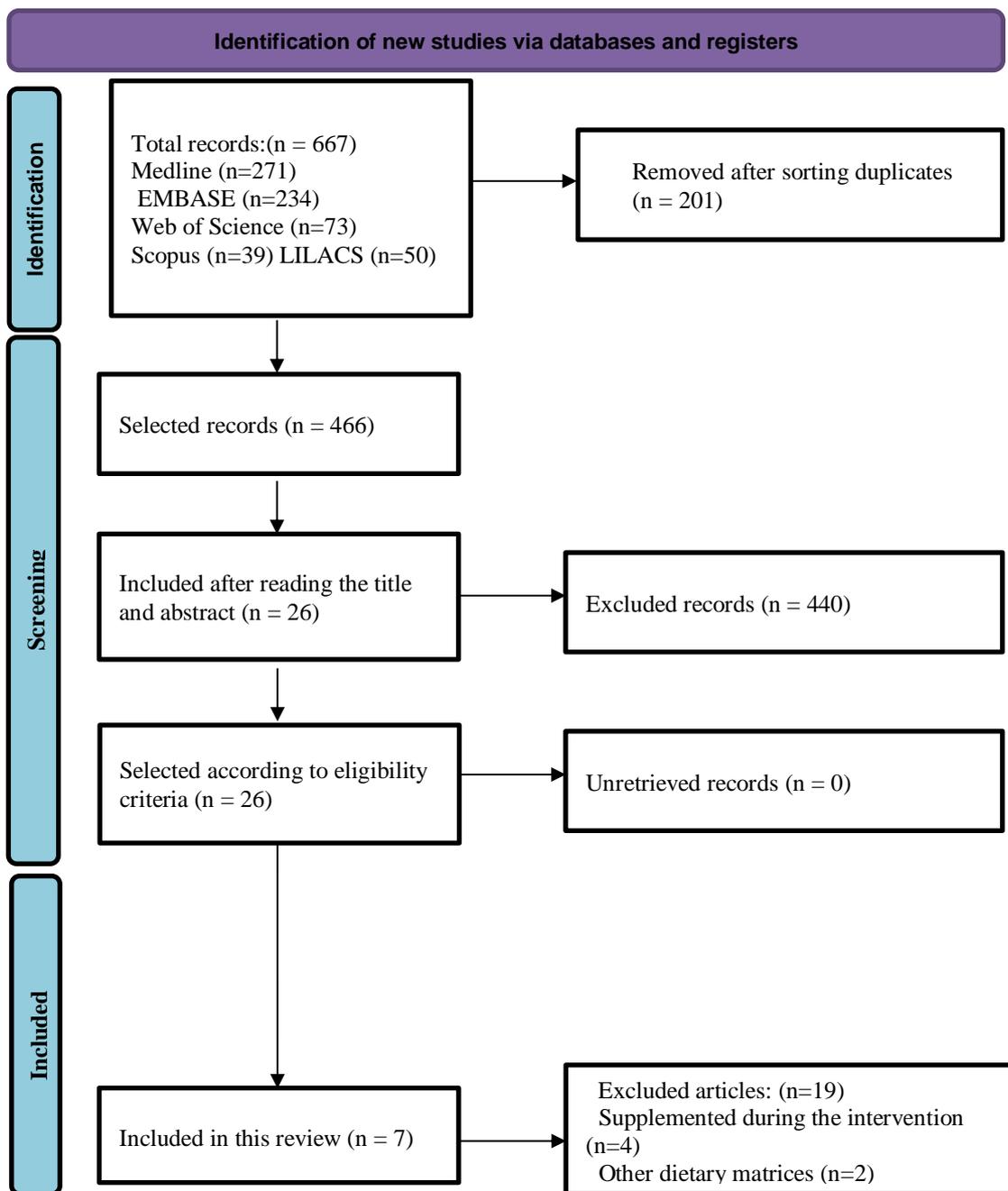


Figure 1: PRISMA study flowchart for research until July 5, 2021.

(a)

Study	Risk of bias Domain						Overall
	D1a	D1b	D2	D3	D4	D5	
Arcanjo <i>et al.</i> , 2012 ^[24]							
Lovell <i>et al.</i> , 2018 ^[19]							
Virtanen <i>et al.</i> , 2001 ^[25]							
Rivera <i>et al.</i> , 2010 ^[20]							
Vilalpando <i>et al.</i> , 2006 ^[23]							
Szymlek Gay <i>et al.</i> , 2009 ^[26]							

Low risk some concerns High risk

D1a: Randomization process

D1b: Timing of identification or recruitment of participants

D2: Deviations from the intended interventions

D3: Missing outcome data

D4: Measurement of the outcome

D5: Selection of the reported result

(b)

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Grijalva <i>et al.</i> , 2014								

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Moderate
 Low

Figure 2: Summary of risk of bias by Cochrane tools. (a) randomized studies (b) Non-randomized trial.

Table 1: Eligibility criteria according to PICOT acronym.

Patient/population	Children from 1 to 6 years of age with or without anemia
Intervention	Iron-fortified cow's milk, with or without the addition of other nutrients
Comparisons	Control group (who received non-iron-fortified milk)
Outcomes	Ferritin and hemoglobin concentrations and incidence rate of anemia
Type study	Controlled trials (randomized or nonrandomized).

Table 2: Characteristics of the included studies.

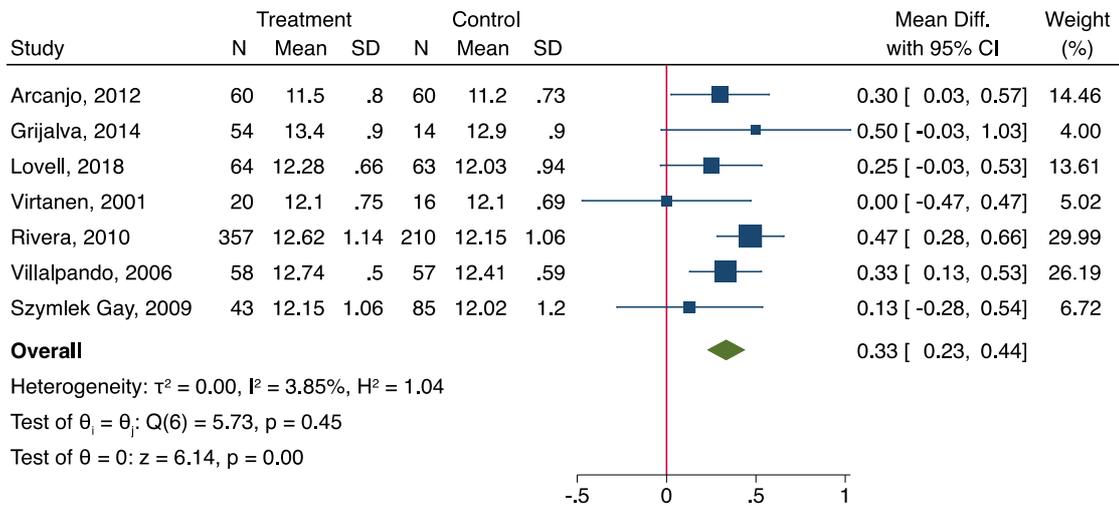
Author, year, and country	Study	Sample size (n)	Age (months)	Study duration (months)	Product characteristics	Type of iron	Biomarker	Iron dose mg/day (Intervention vs. control)	Reduction in the prevalence of anemia* (%)
Arcanjo, 2012, Brazil ^[25]	P/DB	I - 60; C - 60	48	3, 5	Cow's milk-based cornstarch porridge	Ferrous sulfate	Hemoglobin	I - 10; C - NR	55
Grijalva, 2014, Mexico ^[22]	C S	I - 54 ; C - 23	36 to 60	6	Powdered cow'smilk + iron + Zn (2,5mg)	NR	Hemoglobin Ferritin	I - 2,5; C - 0,2	3,7
Lovell, 2018, New Zealand ^[19]	P/DB	I - 80; C - 80	12	12	Cow's milk powder + iron +vitamin C + Zn + folic acid	NR	Hemoglobin Ferritin	I - 5,1; C - 0,6	4
Virtanen, 2001, Sweden ^[21]	P/DB	I - 20 ; C - 16	12 to 18	6	Powdered cow'smilk + vitamin C (14mg)	Ferrous lactate and Ferrous gluconate	Hemoglobin Ferritin	I – Ferrous lactate:14,9mg; Ferrous gluconate 7mg; C - 0,06	NR
Rivera, 2010, Mexico ^[20]	P/DB	I - 357 ; C - 210	12 to 30	12	Cow's milk powder + iron + vitamin C (48 mg) + Zn (5,28 mg) + folic acid (32,1)	Ferrous gluconate	Hemoglobin Ferritin	I - 5,28 ; C - 0,16	36,7

Villalpando, 2006, Mexico ^[23]	P/DB	I - 58 ; C - 57	10 to 30	6	Cow's milk powder + iron +vitamin C (48 mg) + Zn (6,8 mg)+ folic acid	Ferrou s gluconat e	Hemoglob in Ferritin	I - 5,28 ; C - 0,2	29
Szymlek Gay, 2009, New Zealand ^[26]	P/DB	I - 45 ; C - 90	12 to 20	5	Cow's milk powder + iron +vitamin C + Zn+ folic acid	Ferrou s sulfate	Hemoglob in Ferritin	I - 1,5 ; C - 0,01	NR

Abbreviations: NR - Not reported; I - Intervention group; C -Control group; P, parallel; DB - Double-blind; CS - controlled study

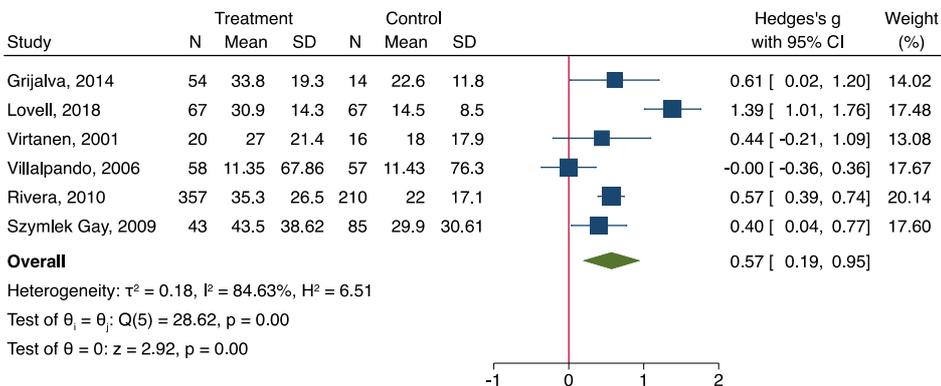
* In the intervention group

Hemoglobin



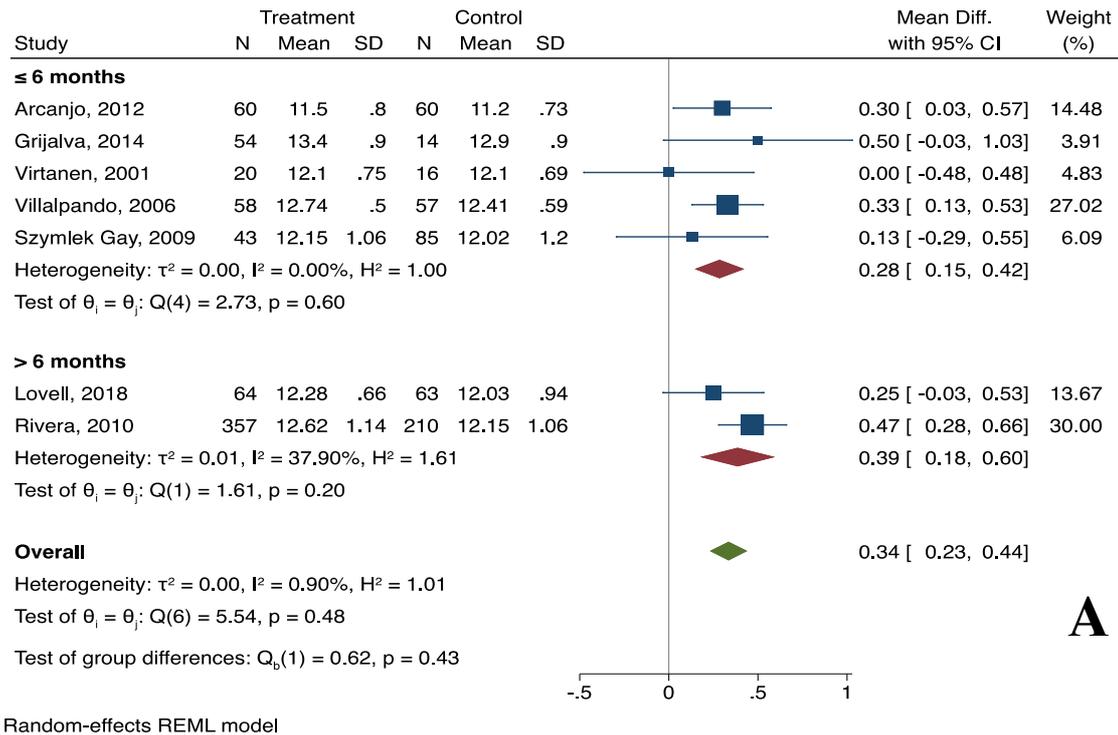
Random-effects REML model

Ferritin

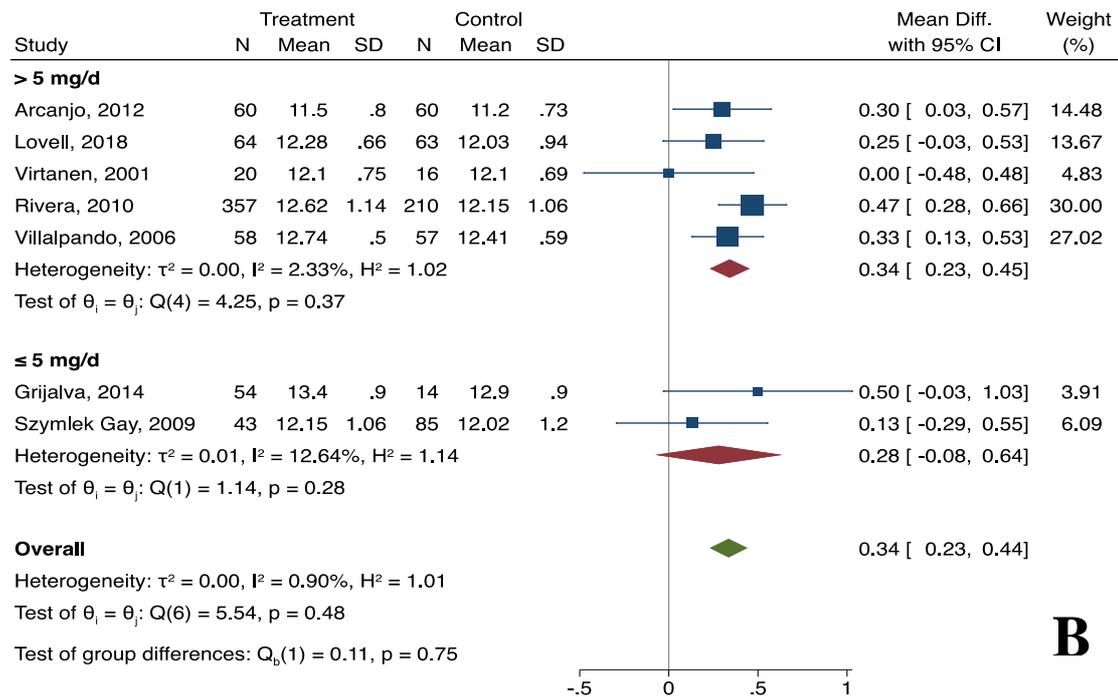


Random-effects REML model

Figure 3: Effects of consumption of iron-fortified milk on levels of biomarkers of anemia. Results expressed as differences from non-standardized means. Hemoglobin (g/dL) and ferritin (SMD).



Random-effects REML model



Random-effects REML model

Figure 4: Effects of iron-fortified milk consumption on serum hemoglobin levels according to intervention time (A) and dose (B). Results expressed as differences from nonstandard means. Hemoglobin (mean difference = g/dL).

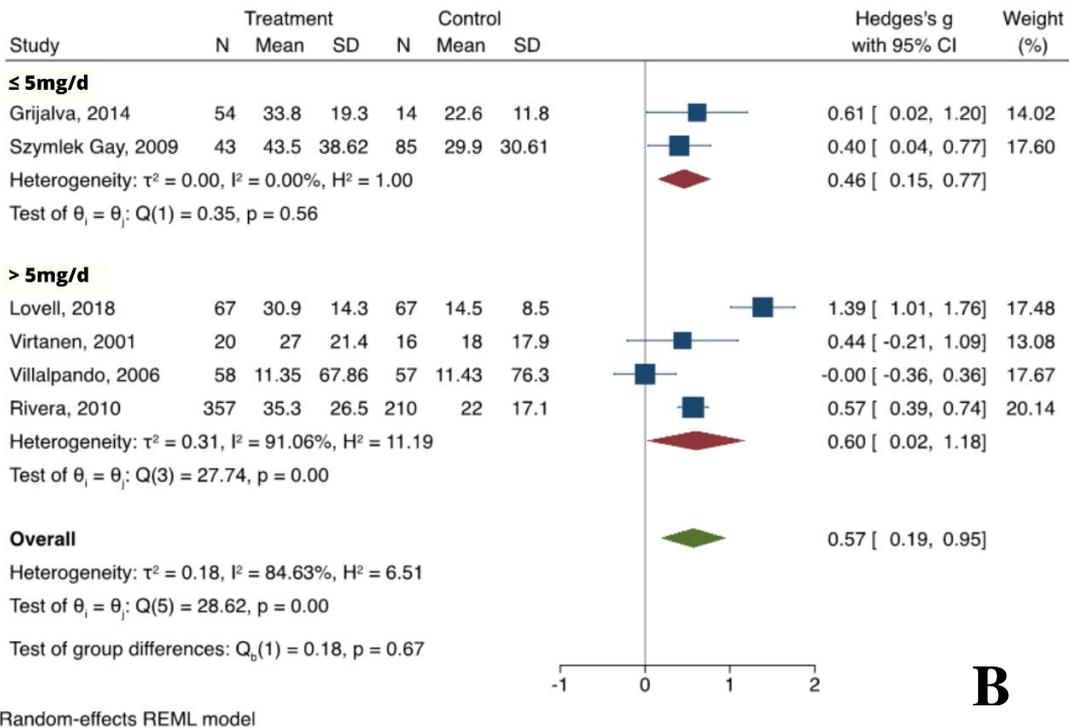
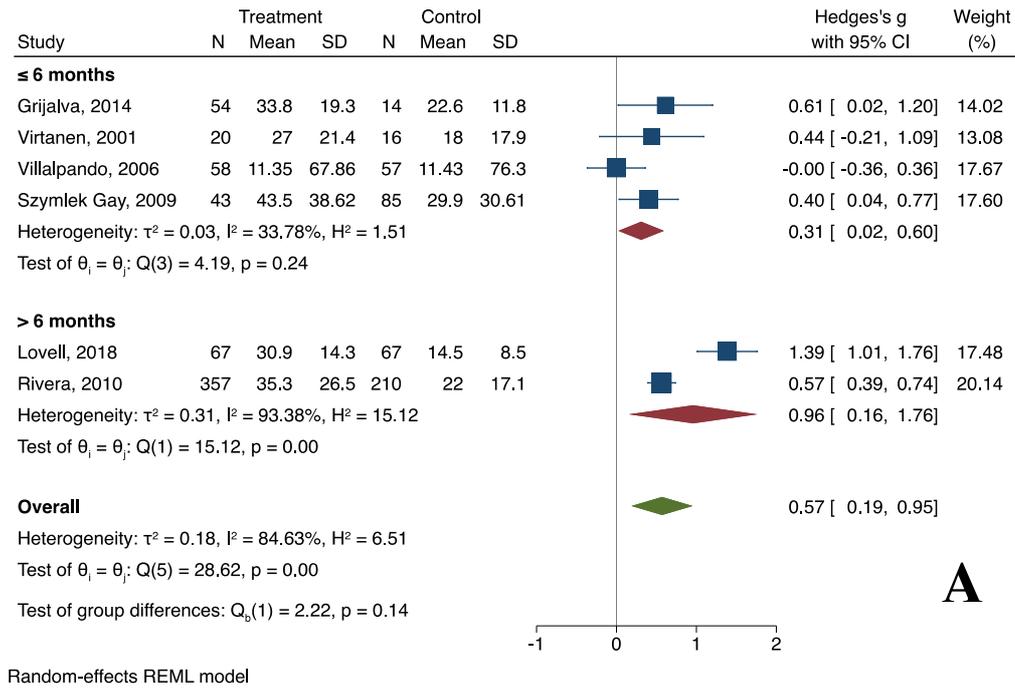


Figure 5: Effects of iron-fortified milk consumption on serum ferritin levels according to intervention time (A) and dose (B). Results expressed as differences from the unstandardized mean (effect size = SMD).

Supplementary Material 1 - Search strategy used in each online database searched for eligible studies.

Database	Keywords and their combinations
PUBMED (Medline)	((preschool child OR exp Toddlers OR (Child* OR preschool OR preschool OR toddler*)) AND (Anemia or exp Iron-Deficiency Anemia OR (iron status OR ferritin OR hemoglobin))) AND (dairy products [Mesh] (Iron fortified milk OR Iron enriched milk OR milk OR cow milk OR (milk ADJ1 Iron)) (milk iron or ((iron-fortified or iron-fortified or iron-enriched or iron-enriched) ADJ3 (formula OR milk OR dairy)) or ((dairy OR milk OR formula) ADJ3 iron) or (fortified milk ADJ3 iron) OR (fortified formula ADJ3 iron)))
Scopus	((TITLE-ABS-KEY ((child* OR preschool OR "pre-school" OR toddlers) AND (anemia OR "iron-deficiency" OR anaemia OR "iron status" OR ferritin* OR hemoglobin*) AND ("milk iron" OR ("fortified milk" W/3 iron) OR ("fortified formula" W/3 iron) OR (("iron-fortified" OR "iron fortified" OR "iron-enriched" OR "iron enriched") W/3 (formula OR milk OR dairy)) OR (dairy OR milk OR formula W/3 iron))))
Web Of Science	TS=(child* OR preschool OR "preschool" OR toddler) TS=(anemia OR "iron-deficiency" OR anaemia OR "iron status" OR ferritin* OR hemoglobin* OR haemoglobin*) TS=("milk iron" OR ("fortified milk" NEAR/3 iron) OR ("fortified formula" NEAR/3 iron) TS=(("iron-fortified" OR "iron fortified" OR "iron-enriched" OR "iron-enriched") NEAR/3 (formula OR milk OR dairy)) OR ((dairy OR milk OR formula) NEAR/3 iron))
LILACS	(tw:(children OR preschool OR "pre-school" OR toddler)) AND (tw:(anemia OR iron-deficiency OR anaemia OR iron status OR ferritin OR hemoglobin OR haemoglobin)) AND (tw:(milk iron OR fortified milk iron OR fortified formula OR iron)) AND (tw:(iron-fortified OR iron-fortified OR iron-enriched OR "iron-enriched" OR formula OR milk OR dairy OR milk OR formula OR iron))
EMBASE	('preschool child'/exp OR 'toddlers'/exp OR child* OR preschool OR 'pre-school' OR toddler) AND ('anemia'/exp OR 'iron-deficiency anemia'/exp OR (iron:ti,ab AND status:ti,ab) OR ferritin:ti,ab OR hemoglobin:ti,ab) AND ((iron:ti,ab AND fortified:ti,ab AND milk:ti,ab OR iron:ti,ab) AND enriched:ti,ab AND milk:ti,ab OR 'milk iron':ti,ab OR (((('iron-fortified' OR 'iron fortified' OR 'iron-enriched' OR 'iron enriched') NEAR/3 (formula OR milk OR dairy)):ti,ab) OR (((dairy OR milk OR formula) NEAR/3 iron):ti,ab) OR ('fortified milk' NEAR/3 iron) OR (('fortified formula' NEAR/3 iron):ti,ab))

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os desafios encontrados nesse estudo, a construção da dissertação foi diretamente afetada pela pandemia já que, no momento em que vivemos, temos que lidar com perdas, limitações sociais, medo e insegurança abalando nossa saúde física, emocional e mental.

Houve uma heterogeneidade significativa nos resultados da ferritina, especialmente nas análises agrupadas, indicando variações entre estudos nas estimativas do efeito do LFF nos resultados medidos. Acreditamos que isso se deva às diferenças metodológicas nos ensaios no que diz respeito à dose administrada, combinações com outros nutrientes e diferenças entre as amostras investigadas em termos de condições de saúde. Além disso, as amostras reduzidas observadas nos estudos também foram consideradas como causa de heterogeneidade. Assim, a relevância clínica do consumo de leites fortificados com ferro depende do grau de anemia observado, sobretudo para a ferritina.

Embora tenham sido realizadas análises de subgrupos para reduzir a heterogeneidade, os resultados para a ferritina não se alteraram na maioria das análises, sugerindo que estas variáveis não eram as fontes mais importantes de heterogeneidade. Além disso, acreditamos que as questões relacionadas com a insegurança alimentar e nutricional são um ponto que deve ser avaliado nos estudos de intervenção, uma vez que pode ser um possível fator de confusão.

Mesmo com todas as intempéries, mediante aos achados desta pesquisa, observamos que o efeito da fortificação de leite com ferro pode ser afetado por outras questões que perpassam pelo universo alimentar que vão além de dose, tipo de ferro e tempo de intervenção. Assim, outros fatores precisam ser estudados e relativizados em estudos clínicos, para que se tenha melhor interpretação dos resultados. Somado a isso, a heterogeneidade observada sugeriu uma necessidade futura de aprofundamento nos estudos na faixa etária pré-escolar considerando as lacunas em questão.

Somado a isso, faz-se necessário reforçar que existe uma gama de alimentos *in natura* fonte de ferro que garantem maior aporte do mineral no organismo, antes de se pensar em estimular o consumo de alimentos processados e ultraprocessados fortificados.

Sendo assim, conseguimos alcançar os objetivos propostos, e através deste estudo compreendemos a necessidade de avaliar, de forma mais minuciosa, o efeito do

consumo de produtos fortificados encontrados no mercado, em estudos mais homogêneos, afim de permitir conclusões que contribuam para condutas mais assertivas na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC Nº 150, de 13 de abril de 2017. Disponível em <https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=NzQ5Mg%2C%2C> acessado em janeiro de 2021.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 31, de 13 de janeiro de 1998.
- ARCANJO, F. P. N., Arcanjo, C. C., Arcanjo, F. C. N., Campos, L. de A., Amancio, O. M. S., & Braga, J. A. P. (2012). Milk-based cornstarch porridge fortified with iron is effective in reducing anemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 58(5), 370–374. <https://doi.org/10.1093/tropej/fms003>
- BMJ (OPEN ACCESS) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Brasil **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher**. Brasília: Ministério da Saúde. 2009
- BRASIL. Decree No. 7,272, of August 25, 2010. Regulates Law 11,346, of September 15, 2006, establishes the National Food and Nutrition Security Policy - PNSAN, establishes the parameter for the elaboration of the National Food and Nutrition Security Plan and takes other measures. *Official Gazette of the Union*. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para crianças menores de dois anos**. Ministério da Saúde, 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro - Manual de Condutas Gerais**. Ministério da Saúde, 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação do Ferro: manual de condutas gerais / Ministério da Saúde**. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf Acessado em janeiro de 2021.
- BUENO, A.L; CZEPIELEWSKI, M.A. Micronutrientes envolvidos no crescimento. *Revista HCPA, Porto Alegre*, v. 27, n. 3, p. 47-56, 25 dez. 2007
- BUENO, L.; MARCHINI, J S.; OLIVEIRA, J.E.D. Biodisponibilidade do ferro em formulações nutricionais. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. São Paulo, v. 26, n. 4, p. 276–280, 2011.
- CARVALHO, C. A. De, Fonsêca, P. C. D. A., Priore, S. E., Franceschini, S. D. C. C., & Novaes, J. F. De. (2015). Food consumption and nutritional adequacy in Brazilian children: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 33(2), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.002>
- CIRINO, A., De Vargas Zanini, R., Gigante, D. (2014). Consumption of foods with voluntary fortification of micronutrients in southern Brazil: Prevalence and associated factors. *Public Health Nutrition*, v.17, n.7,p. 1555-1564, 2014.
- DA SILVA FERREIRA, H., De Assunção Bezerra, M. K., Lopes De Assunção, M., & Egito De Menezes, R. C. (2016). **Prevalence of and factors associated with anemia in school children from Maceió, northeastern Brazil**. *BMC Public Health*, 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3073-2>
- GAUCHERON, F. **Iron fortification in dairy industry**. *Food Science and Technology*, v.11, p.403-409, 2000.

GERA, T., Sachdev, H. S., & Boy, E. (2012). Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: Systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(2), 309–324. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031500>.

GRIJALVA-HARO, M. I., Chavarria, E. Y., Artalejo, E., Nieblas, A., Ponce, J. A., & Robles-Sardin, A. E. (2014). Effect of fortified milk Liconsa en el estado de hierro y zinc in preschoolers Mexicanos TT - Impact of fortified milk on the iron and zinc levels in mexican preschool children. *Nutrición Hospitalaria*, 29(2), 331–336. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.2.7029>

HIGGINS JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). **Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.1** (atualizado em setembro de 2020). Cochrane, 2020. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

HIGGINS, J. P., Savović, J., Page, M. J., & Sterne, J. A. C. (2019). Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) Full Guidance Document. *British Medical Journal*, (July), 1–72. Retrieved from <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

HORTON S, Shekar M, McDonald C, Mahal A, Brooks JK. Scaling up nutrition: what will it cost? Washington, DC: World Bank; 2010 (<http://siteresources.worldbank.org/HEALTHNUTRITIONANDPOPULATION/Resources/Peer-ReviewedPublications/ScalingUpNutrition.pdf>, accessed 14 January 2022).

IGLESIAS Vázquez, L., Canals, J., Voltas, N., Jardí, C., Hernández, C., Bedmar, C., ... Arija, V. (2019). Does the fortified milk with high iron dose improve the neurodevelopment of healthy infants? Randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1679-0>

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). Dietary reference intake: applications in dietary assessment. Washington, DC: National Academy Press, 2000^a

KASSEBAUM, N. J. et al. **The Global Burden of Anemia. Journal of Hematology/Oncology Clinics of North America**. Seattle, v. 30, p. 247-308, 2016.

LE PORT, A., Bernard, T., Hidrobo, M., Birba, O., Rawat, R., & Ruel, M. T. (2017). Delivery of iron-fortified yoghurt, through a dairy value chain program, increases hemoglobin concentration among children 24 to 59 months old in Northern Senegal: A cluster-randomized control trial. *PLoS ONE*, 12(2), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172198>

LOVELL, A. L., Davies, P. S. W., Hill, R. J., Milne, T., Matsuyama, M., Jiang, Y., ... Wall, C. R. (2018). Compared with Cow Milk, a Growing-Up Milk Increases Vitamin D and Iron Status in Healthy Children at 2 Years of Age: The Growing-Up Milk-Lite (GUMLi) Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition*, 148(10), 1570–1579. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy167>

LYNCH, S. et al. **Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Iron review**. *Journal of Nutrition*, v. 148, p. 1001S-1067S, 2018.

MOURAD Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

MS, F., Mithra, P., Estevez, D., & Jp, P. (2020). **improving iron status in populations**

OLIVEIRA JS, Lira PIC, Maia SR, Sequeira LAS, Amorim RCA, Batista Filho M. **Insegurança alimentar e estado nutricional de crianças de Gameleira, zona da mata do Nordeste brasileiro**. *Rev Bras Saúde Matern Infan* 2010; 10(2):237-245.

PARRICHA SR, Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):309-25.

RIVERA, J. A., Shamah, T., Villalpando, S., & Monterrubio, E. (2010). Effectiveness of a large-scale iron-fortified milk distribution program on anemia and iron deficiency in low-income young children in Mexico. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(2), 431–439. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28104>.

ROCHA, É. M. B., Lopes, A. F., Pereira, S. M., Leone, C., de Abreu, L. C., Vieira, P. D., & Szarfarc, S. C. (2020). **Iron deficiency anemia and its relationship with socioeconomic vulnerability.** *Revista Paulista de Pediatria*, 38. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019031>

SAZAWAL, S., Usha D., Pratibha D., Girish H., Archana S., Arup D., Venugopal P. M., Robert E. Black (2010). Micronutrient fortified milk improves iron status, anemia and growth among children 1-4 years: A double masked, randomized, controlled trial. *PLoS ONE*, 5(8), e12167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012167>

SILVEIRA, V. N. C., Carvalho, C. A., Viola, P. C. A. F., Magalhães, E. I. S., Padilha, L. L., Conceição, S. I. O., ... França, A. K. T. C. (2020). **Prevalence of Iron-Deficiency Anaemia in Brazilian Children Under Five Years of Age: a Systematic Review and Meta-Analysis.** *British Journal of Nutrition*, 1–29. <https://doi.org/10.1017/s000711452000522x>

STERNE JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Published online August 28, 2019:14898. doi:10.1136/bmj.14898

SZARFARC, Sophia C. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2010, v. 32, suppl 2 [Acessado 9 Maio 2022] , pp. 02-08. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000065>>. Epub 11 Jun 2010. ISSN 1806-0870. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000065>.

SZYMLEK-GAY, E.A., Elaine L Ferguson, Anne-Louise M Heath, Andrew R Gray e Rosalind S Gibson (2009). Food-based strategies improve iron status in toddlers: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1541–1551. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27588>.

TOBELMANN, R. Implementing Calcium Fortification: An Industry Case Study. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 14, p. 241-244, 2001.

UFRJ, U. F. do R. de J. (2020). National Child Food and Nutrition Study – ENANI-2019: Preliminary results – Prevalence of anemia and vitamin A deficiency among Brazilian children aged 6 to 59 months. UFRJ: Rio de Janeiro, 28.

VELLOZO, E. P., & Fisberg, M. (n.d.). **O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro.** (55 11). <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000069>

VILLALPANDO, S., Shamah, T., Rivera, J. A., Lara, Y., & Monterrubio, E. (2006). Fortifying milk with ferrous gluconate and zinc oxide in a public nutrition program reduced the prevalence of anemia in toddlers. *The Journal of Nutrition*, 136(10), 2633–2637. <https://doi.org/10.1093/jn/136.10.2633>

VIRTANEN, M. A., Svahn, C. J., Viinikka, L. U., Räihä, N. C., Siimes, M. A., & Axelsson, I. E. (2001). Iron-fortified and unfortified cow's milk: effects on iron intakes and iron status in young children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 90(7), 724–731.

WALPOLE, Ronald et al., *Probability & statistics for engineer & scientists*. Pearson Prentice Hall, 2011.

WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals

and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. (2012). Sixty-Fifth World Health Assembly. *Wha65/2012/Rec/1*, (May), 1-3. Retrieved from http://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6_resolution_en.pdf?ua=1

WHO. (2017). Nutritional Anaemias : Tools for Effective Prevention. In *World Health Organization*.

World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines on Food Fortification with Micronutrients. Geneva: World Health Organization, 2006. [ISBN 92 4 159401 2] [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43412/9241594012_eng.pdf?sequence=1].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global prevalence of anaemia in 2011.** Geneva: World Health Organization, 2015. p43.

ZUFFO, C. R. K., Osório, M. M., Taconeli, C. A., Schmidt, S. T., da Silva, B. H. C., & Almeida, C. C. B. (2016). Prevalência e fatores de risco da anemia em crianças. *Jornal de Pediatria*, 92(4), 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.09.007>.

Rossi, MB, Baptista, RCN, Ohl, RIB, Domingues, TAM, Barros, ALBL, Lopes, JL, 2019. Desenvolvimento e validação de vídeos educativos sobre cateterismo de demora. *J. Enfermeiras. Educ. Pratique*. 9 (3), 109-117. <https://doi.org/10.5430/jnep. v9n3p109>.

ANEXO A - Registro na base de registro de prospecção de revisões sistemáticas

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Effect of consumption of iron-enriched milk on iron status and anemia in preschoolers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Efeito do consumo de leite enriquecido com ferro no status de ferro e prevenção de anemia em pré-escolares: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

10/05/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

10/02/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: No

APÊNDICE A – Combinações de palavras para a pesquisa

Base de dados	Palavras-chave e suas combinações
PUBMED (Medline)	((preschool child OR exp Toddlers OR (Child* OR preschool OR pre-school OR toddler*)) AND (Anemia or exp Iron-Deficiency Anemia OR (iron status OR ferritin OR hemoglobin))) AND (dairy products [Mesh] (Iron fortified milk OR Iron enriched milk OR milk OR cow milk OR (milk ADJ1 Iron)) (milk iron or ((iron-fortified or iron fortified or iron-enriched or iron enriched) ADJ3 (formula OR milk OR dairy)) or ((dairy OR milk OR formula) ADJ3 iron) or (fortified milk ADJ3 iron) OR (fortified formula ADJ3 iron)))
Scopus	((TITLE-ABS-KEY ((child* OR preschool OR "pre-school" OR toddlers) AND (anemia OR "iron-deficiency" OR anaemia OR "iron status" OR ferritin* OR hemoglobin*) AND ("milk iron" OR ("fortified milk" W/3 iron) OR ("fortified formula" W/3 iron) OR (("iron-fortified" OR "iron fortified" OR "iron-enriched" OR "iron enriched") W/3 (formula OR milk OR dairy)) OR (dairy OR milk OR formula W/3 iron))))
Web Of Science	TS=(child* OR preschool OR "pre-school" OR toddler) TS=(anemia OR "iron-deficiency" OR anaemia OR "iron status" OR ferritin* OR hemoglobin* OR haemoglobin*) TS=("milk iron" OR ("fortified milk" NEAR/3 iron) OR ("fortified formula" NEAR/3 iron) TS=(("iron-fortified" OR "iron fortified" OR "iron-enriched" OR "iron enriched") NEAR/3 (formula OR milk OR dairy)) OR ((dairy OR milk OR formula) NEAR/3 iron))
LILACS	(tw:(children OR preschool OR "pre-school" OR toddler)) AND (tw:(anemia OR iron-deficiency OR anaemia OR iron status OR ferritin OR hemoglobin OR haemoglobin)) AND (tw:(milk iron OR fortified milk iron OR fortified formula OR iron)) AND (tw:(iron-fortified OR iron fortified OR iron-enriched OR "iron enriched" OR formula OR milk OR dairy OR milk OR formula OR iron))
EMBASE	(preschool child/exp OR 'toddlers'/exp OR child* OR preschool OR 'pre-school' OR toddler) AND ('anemia'/exp OR 'iron-deficiency anemia'/exp OR (iron:ti,ab AND status:ti,ab) OR ferritin:ti,ab OR hemoglobin:ti,ab) AND ((iron:ti,ab AND fortified:ti,ab AND milk:ti,ab OR iron:ti,ab) AND enriched:ti,ab AND milk:ti,ab OR 'milk iron':ti,ab OR (((('iron-fortified' OR 'iron fortified' OR 'iron-enriched' OR 'iron enriched') NEAR/3 (formula OR milk OR dairy)):ti,ab) OR (((dairy OR milk OR formula) NEAR/3 iron):ti,ab) OR ('fortified milk' NEAR/3 iron) OR (('fortified formula' NEAR/3 iron):ti,ab))

APÊNDICE B – Roteiro das cenas, assunto e ilustração do vídeo educativo produzido

Cena	Assunto	Ilustração
Cena 1	Apresentação: vamos falar sobre anemia ferropriva em pré-escolares?	Caroline
Cena 2	Demonstração da prevalência de anemia no Brasil (ENANI).	Mapa do Brasil com as prevalências de anemia ferropriva assinaladas, por região.
Cena 3	Estratégia de fortificação de alimentos	Ilustração com leites fortificados destinados ao público infantil (leite em pó, fórmula infantil de seguimento e compostos lácteos).
Cena 4	Será que o uso leite fortificado é necessário para crianças saudáveis e que estejam com a alimentação adequada? Traz benefícios para crianças em outras situações como: Insegurança alimentar, anêmicas? Se sim, qualquer leite do mercado atende? Como identificar se um leite é realmente fortificado? Existe recomendação de tempo de ingestão? Estratégia de fortificação de alimentos	Caroline
Cena 5	Diferença entre formula infantil para a primeira infância X fórmulas para lactentes) X composto lácteo X Leite em pó fortificados com ferro	Animação mostrando a fórmula infantil para a primeira infância (Produto e especificações) Animação mostrando compostos lácteos e leites em pó (Produto e especificações)
Cena 6	Apresentação os resultados que estarão sendo demonstrados na tela	Caroline
Cena 7	Onde encontramos ferro nos alimentos? Como potencializar sua absorção?	Alimentos fonte de ferro
Cena 8	Encerramento	Caroline

APÊNDICE C – Link do vídeo

<http://educapes.capes.gov.br/handle/capes/705319>

APÊNDICE D - Material do vídeo



LEITES FORTIFICADOS COM FERRO NA PRIMEIRA INFÂNCIA: PRÓS E CONTRAS

Caroline Bekman
Nutricionista e Mestranda (PPGSAN - UNIRIO)



Anemia por deficiência de ferro

- 1,6 milhões de pessoas acometidas;
- Maior prevalência em menores de 5 anos;
- Brasil: 3,6%
- Macrorregiões:
Norte: 6,5%
Nordeste: 2,7%
Sudeste: 3,1%



Ações para prevenir e/ou tratar deficiências de micronutrientes

Fortificação de alimentos

- Leites e derivados: alimentos proteicos e fontes de cálcio;
- Indústria: disponibilidade de produtos fortificados com ferro.



A eficácia da fortificação depende:



Tipo de ferro

- Sulfato ferroso;

Biodisponibilidade de ferro

- Facilitam a absorção (vitamina C, zinco e ácido fólico);
- Inibem a absorção (cálcio).

Quantidade de ferro

- Variação entre marcas;
- Fortificado: 15% das recomendações nutricionais.



É necessário para crianças saudáveis e que estejam com a alimentação adequada?

- Traz benefícios para crianças em outras situações como: insegurança alimentar, anêmicas?
- Se sim, qualquer leite do mercado atende?
- O consumo deste alimento deve ou pode ser de uso contínuo?



Você sabe a diferença?



Fórmula infantil para a primeira infância X composto lácteo X Leite em pó fortificados com ferro?

Fórmula infantil para a primeira infância:



- É regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e segue uma série de normas, exigências e pré-requisitos;
- Tem indicação de faixa etária, de 1 a 3 anos;
- Quantidade de proteína, gordura, vitaminas e minerais;
- Não pode conter corantes;
- Pouquíssimos aditivos são permitidos;
- Todos os ingredientes são isentos de glúten.

Composto Lácteo

Não é leite!



- É regulamentado pelo Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA);
- Não tem faixa etária específica;
- Pode ter, no mínimo, 51% de produtos lácteos;
- Pode ter corantes e aditivos químicos;
- Pode ser fortificado com vitaminas e minerais.

Leite em pó



- Menor grau de processamento;
- Contém 100% de ingredientes lácteos;
- É o que resta de toda a retirada da água do leite;
- Não tem faixa etária específica;
- Também pode ser fortificado com vitaminas e minerais.

O que dizem os estudos?



Efeito positivo em dois marcadores para a anemia (ferritina e hemoglobina)

- Tempo;
- Quantidade;
- Presença de fatores que auxiliam na absorção.

efeito mais benéfico nas reservas de ferro

O que os estudos dizem?



Por quanto tempo consumir?

Maior ou igual a 6 meses - superior ao tempo de renovação das hemácias (120 dias).



Qual é a dose de ferro no leite fortificado?

Maior ou igual a 5mg por dia.



Outras vitaminas e minerais

Presença de outros micronutrientes (vitamina C, zinco e ácido fólico).



Onde encontrar ferro nos alimentos?

- Carnes (bovinas, de frango e de porco), peixes e crustáceos e gema de ovo;
- Leguminosas e nozes;
- Vegetais verde escuros;
- Sementes de abóbora e de girassol.





COMO POTENCIALIZAR A ABSORÇÃO DO FERRO?

- ➔ • **Consumir com frutas cítricas:**
Laranja, acerola, limão, tangerina, mamão, além da couve e brócolis.
- ➔ • **Evitar**
Alimentos que competem com a absorção de ferro:
leites e derivados.

Que tal colocar em prática na rotina alimentar da família?

- Garante que mais nutrientes estão sendo oferecidos para o bom crescimento e desenvolvimento do seu filho.



Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC Nº 150, de 13 de abril de 2017. Disponível em <https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=NzQ5Mg%2C%2C> acessado em janeiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para crianças menores de dois anos. Ministério da Saúde, 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação do Ferro: manual de condutas gerais / Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf Acessado em janeiro de 2021.

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). Dietary reference intake: applications in dietary assessment. Washington, DC: National Academy Press, 2000⁹

UFRJ UF do R de J. Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil - ENANI-2019: Resultados preliminares - Prevalência de anemia e deficiência de vitamina A entre crianças brasileiras de 6 a 59 meses. UFRJ Rio Janeiro 2020:28.



Produzido por:

Conteúdo -

Caroline Bekman
Simone Augusta Ribas
Juliana Côrtes



Audiovisual -

Caroline Bekman
Gustavo Escocard

