

Revisão / Review

## Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática

### *Micronutrients deficiency in children and adolescents with sickle cell anemia: a systematic review*

Pilar S. R. Mataratzis<sup>1</sup>

Elizabeth Accioly<sup>2</sup>

Patricia de C. Padilha<sup>3</sup>

*A anemia falciforme é a doença hemolítica crônica, de caráter hereditário mais comum no Brasil, sendo escassas as informações sobre o estado nutricional de micronutrientes em portadores dessa enfermidade no Brasil. Estudos internacionais vêm demonstrando correlação positiva entre deficiência de micronutrientes e evolução desfavorável da doença. O objetivo deste estudo foi realizar revisão sistemática sobre deficiência de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Foram selecionadas publicações nas bases científicas de dados Medline e Lilacs através do Pubmed e Scielo, disponíveis entre os anos de 1998 e 2008. Foram incluídas na análise as publicações realizadas com crianças e adolescentes portadores da forma homocigótica da doença (SS). A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada segundo as recomendações de STROBE, sendo selecionados 11 estudos, sendo 2 transversais, 4 caso-controle e 5 de coorte, todos realizados nos Estados Unidos. A avaliação da concordância entre os avaliadores na classificação da qualidade dos artigos demonstrou ótima concordância ( $k = 1,00$ ), com um total de 90,9% de trabalhos com classificação B. Para a maioria dos nutrientes estudados (vit. A, D, B<sub>6</sub>, folato, cálcio e zinco), observou-se estado nutricional desfavorável entre os portadores de anemia falciforme, à exceção do ferro e vitamina B<sub>12</sub>, cujos resultados revelaram baixo ou nenhum nível de inadequação, seja bioquímica ou dietética. Tal constatação reforça a necessidade do cuidado nutricional no manejo desses pacientes, garantindo qualidade de vida para os portadores da doença. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(3):247-256.*

**Key words:** Anemia falciforme; micronutrientes.

### Introdução

A anemia falciforme é a doença hemolítica crônica, de caráter hereditário mais comum no Brasil<sup>1</sup> (<http://portal.saude.gov.br>). A doença é causada por uma mutação pontual decorrente da troca da base nitrogenada adenina (A) por timina (T) no sexto códon do gene da beta-globina da hemoglobina, gerando uma hemoglobina anormal, a hemo-

globina S, no lugar da hemoglobina A (normal).<sup>1</sup> Esta mutação promove a substituição do resíduo normal de ácido glutâmico pelo aminoácido valina na sexta posição das cadeias polipeptídicas da proteína beta-globina. Isso gera uma alteração bioquímica nas moléculas de hemoglobina S que, quando desoxigenadas, se polimerizam no interior do eritrócito e a transformam em célula falciforme. A hemácia falciforme tem o formato de foice e menor capacidade de fixar o oxigênio.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista.

<sup>2</sup>Professora Associada do Departamento de Nutrição e Dietética do INJC/UFRJ. Docente, pesquisadora do Grupo de Pesquisa em Saúde Materna e Infantil (GPSMI)/ Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM) do INJC/UFRJ – Rio de Janeiro-RJ.

<sup>3</sup>Nutricionista do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da UFRJ. Pesquisadora do Grupo de Pesquisa em Saúde Materna e Infantil (GPSMI)/ Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM) do INJC/UFRJ – Rio de Janeiro-RJ.

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro-RJ.

**Correspondência:** Elizabeth Accioly

R. Epaminondas Jacomé, nº 27 – Irajá

21230-250 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

E-mail: elizabethaccioly@ig.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000078

A denominação anemia falciforme (SS) é caracterizada pela forma homozigótica dominante da hemoglobina S, ou seja, o indivíduo recebeu um gene da hemoglobina anormal S do pai e o outro da mãe. Quando um indivíduo recebe um gene para hemoglobina normal (A) e o outro para hemoglobina anormal (S), ele é portador do chamado traço falcêmico (AS).<sup>1</sup>

Além destas formas apresentadas, o gene da hemoglobina S pode sofrer combinação com outras hemoglobinas anormais também transmitidas de forma hereditária, como a hemoglobina C, hemoglobina D e a combinação da hemoglobina S com o gene da beta-talassemia. As formas sintomáticas das hemoglobinopatias relacionadas à hemoglobina S, sejam em homozigose ou em combinação com hemoglobinas anormais, são denominadas doenças falciformes.

A doença foi primeiramente reconhecida nos afrodescendentes e espalhou-se para várias regiões do mundo através do tráfico de negros. Sabe-se que as pessoas portadoras do traço falcêmico apresentam maior resistência à malária, o que significa maior sobrevivência em regiões endêmicas da doença na África.<sup>3</sup>

Os últimos dados da Organização Mundial de Saúde (<http://www.who.int>) revelam que, a cada ano, 200 mil crianças africanas nascem com anemia falciforme, sendo 150 mil provenientes da Nigéria. Nos Estados Unidos estima-se que, para cada 500 crianças afroamericanas nascidas, uma tem doença falciforme.

No Brasil, a anemia falciforme apresenta distribuição bastante heterogênea, com maiores índices na região Nordeste, onde a prevalência de pessoas afrodescendentes é alta.<sup>1</sup> A triagem neonatal revelou que, de cada 1.200 crianças que nascem no Rio de Janeiro, uma é portadora de doença falciforme, enquanto na Bahia, para cada 650 crianças nascidas, uma é portadora de doença falciforme.<sup>4</sup> A partir desses dados estima-se que nasçam, por ano, cerca de 3.500 crianças com doenças falciformes no País (<http://portal.saude.gov.br>). Portanto, a anemia falciforme é considerada um problema de saúde pública no Brasil.<sup>4</sup>

A anemia falciforme pode levar a diversas complicações, causadas pela vaso-oclusão das hemácias em forma de foice, causando episódios frequentes de dor, dores abdominais, infecções, retardo do crescimento, atraso na maturação sexual, acidente vascular cerebral, assim como lesões em certos órgãos. Por isso, estes indivíduos estão sujeitos a constantes internações, redução da capacidade de trabalho e de expectativa de vida.<sup>1</sup>

Devido a essa evolução clínica, observa-se déficit de peso e estatura nas crianças com anemia falciforme, que é associado à baixa ingestão energética observada nestes pacientes, principalmente nas fases agudas da doença.<sup>5,6</sup>

Há evidências, ainda que escassas, da importância do cuidado nutricional no acompanhamento desses pacientes. Estudos apontam que estes pacientes apresentam baixa

ingestão dietética de alguns micronutrientes, como o ácido fólico, nutriente importante no processo de formação de eritrócitos e de vitamina B<sub>6</sub>,<sup>7</sup> assim como a deficiência de zinco e vitamina A, que são micronutrientes essenciais para o crescimento e maturação sexual adequados.<sup>8,9</sup>

Com intuito de abordar os aspectos nutricionais da anemia falciforme, o presente trabalho teve o objetivo de elaborar uma revisão sistemática sobre os conhecimentos disponíveis na literatura acerca das deficiências de micronutrientes na anemia falciforme em crianças e adolescentes portadores da doença.

## Material e Método

O presente trabalho foi conduzido sob a forma de revisão bibliográfica sistemática cujo objetivo foi reunir e avaliar, de forma criteriosa, os principais achados sobre deficiências de micronutrientes na anemia falciforme e qual o impacto destas na evolução clínica da doença em crianças e adolescentes. Foram realizadas as seguintes etapas:

### *Identificação dos trabalhos*

Inicialmente foram identificados os trabalhos disponíveis na literatura científica. Foram utilizadas como fonte de dados bibliográficos as bases de dados da Medline e Lilacs através do Pubmed (<http://www.pubmed.gov>) e Scielo (<http://www.scielo.br>), buscando-se as publicações disponíveis no período de dez anos, entre os anos de 1998 a 2008.

Os seguintes descritores foram utilizados na busca: em língua inglesa, *sickle cell anemia and nutrition*, *sickle cell disease and nutrition*, *sickle cell anemia and vitamins*, *sickle cell anemia and deficiency of micronutrients*; e, em língua portuguesa, "anemia falciforme e nutrição", "anemia falciforme e deficiência de micronutrientes". A título de complementação para discussão dos achados foram realizadas consultas aos informes e manuais técnicos sobre anemia falciforme publicados pelo Ministério da Saúde<sup>1,2,6</sup> e outras organizações de saúde internacionais, como o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), disponível em [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), e a Organização Mundial de Saúde (OMS), disponível em <http://www.who.int>.

### *Avaliação preliminar dos estudos*

A revisão foi realizada seguindo as etapas de colaboração da *Cochrane Library* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)). Foram incluídas na análise as publicações científicas com estudos do tipo: longitudinal, transversal, caso-controle e ensaio clínico randomizado. Além disso, foram selecionadas apenas publicações científicas cujo estudo tenha sido realizado com portadores da doença (forma homozigótica - SS). Foram excluídos da análise, os estudos de revisão, estudos realizados em animais, estudos com metodologia não definida, resumos ou "abstracts" e estudos realizados em outras faixas etárias.

Os resultados das buscas bibliográficas foram rastreados independentemente pela pesquisadora principal e pelos demais pesquisadores a partir dos títulos de publicações na íntegra e de abstracts/resumos. Após a identificação dos estudos que atenderam aos critérios da *Cochrane Library*, as publicações completas selecionadas foram adquiridas e revisadas independentemente pelos autores a fim de determinar a elegibilidade destas para o presente estudo.

A concordância das escolhas entre os avaliadores foi medida pelo coeficiente *kappa* tradicional (*k*, IC 95%), sendo as discordâncias resolvidas por consenso.

#### *Avaliação da qualidade metodológica dos trabalhos*

A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada segundo as recomendações do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)), com especial consideração no viés de seleção, viés de detecção e perda de seguimento.

Três categorias para avaliação da qualidade foram estabelecidas: A – quando o estudo preencher mais de 80% dos critérios estabelecidos no STROBE; B – quando 50%-80% dos critérios do STROBE forem preenchidos; C – quando menos de 50% dos critérios forem preenchidos. A concordância da avaliação da qualidade entre os avaliadores foi novamente medida pelos resultados obtidos com a escala de qualidade usando o cálculo do coeficiente de *kappa*, sendo as divergências resolvidas por consenso.

Para avaliação foi levada em consideração a opinião de dois avaliadores, reservando-se a opinião do terceiro autor, para os casos de divergência de resultados.

#### *Análise estatística*

As informações foram analisadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 13.0. Para avaliação dos critérios de seleção dos estudos e da qualidade dos estudos entre os revisores, a concordância medida pelo *kappa* seguiu a orientação da literatura especializada: *kappa* < 0,10 ausência de concordância, < 0,40 fraca concordância, de 0,40 a 0,75 boa concordância e > de 0,75 excelente concordância,<sup>10</sup> sendo considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram encontrados 217 estudos utilizando-se as palavras-chave *sickle cell disease and nutrition*; 197 utilizando-se a palavra-chave *sickle cell anemia and nutrition*, 185 resultados com a palavra-chave *sickle cell anemia and deficiency of micronutrients* ou "anemia falciforme e nutrição" e anemia falciforme e deficiência de micronutrientes". Não foram encontrados estudos sobre deficiência de micronutrientes em pacientes portadores de anemia falciforme no Brasil, tratando-se todos os estudos identificados de tra-

balhos realizados em outros países. Após análise preliminar, 12 trabalhos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade referentes à população de estudo adotados no presente trabalho, sendo que um deles não foi encontrado.

Dos artigos selecionados, cinco são estudos de coorte, quatro são do tipo caso-controle, e dois transversais. Todos os estudos selecionados foram realizados nos Estados Unidos (EUA). Com relação à análise da qualidade metodológica dos trabalhos, estimou-se o coeficiente de *kappa*, levando-se em conta a avaliação de dois dos pesquisadores. A seleção independente dos artigos para inclusão nesta revisão demonstrou excelente concordância entre as escolhas dos avaliadores ( $k = 1,00$ ), não tendo sido necessária a intervenção do terceiro pesquisador.

A avaliação da concordância entre os avaliadores na classificação da qualidade dos artigos demonstrou ótima concordância ( $k = 1,00$ ). Do total de estudos analisados nenhum foi considerado de qualidade A, dez (90,9%) e um (9,1%) de qualidades B e C, respectivamente (Quadro 1). Informações sobre as perdas de seguimento e a apresentação das limitações do estudo foram encontradas em apenas dois (18,2%)<sup>8,13</sup> e três (27,3%)<sup>7,12,13</sup> estudos, respectivamente. Tendo em vista o reduzido número de trabalhos selecionados, optou-se por manter na análise final o único trabalho com qualidade C.

Os estudos selecionados avaliaram o estado nutricional de um ou mais micronutrientes ou o impacto da suplementação nutricional em crianças e adolescentes com anemia falciforme, a saber: estado nutricional de vitamina D e cálcio (dois estudos);<sup>11,12</sup> ação da adequação da dieta consumida (um estudo);<sup>13</sup> estado nutricional de vitamina A (um estudo);<sup>9</sup> estado nutricional de zinco (dois estudos);<sup>8,14</sup> estado nutricional das vitaminas B<sub>6</sub>, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub> (dois estudos);<sup>7,15</sup> estado nutricional de vitamina B<sub>6</sub> (um estudo);<sup>16</sup> estado nutricional de vitamina B<sub>12</sub> e folato apenas (um estudo)<sup>17</sup> e estado nutricional de ferro (um estudo).<sup>18</sup>

Destes, apenas o estudo sobre o estado nutricional de zinco é do tipo intervencional, com base na suplementação deste mineral.<sup>10</sup> Dez estudos realizaram a avaliação do estado nutricional a partir de indicadores bioquímicos, e o inquérito dietético foi empregado em oito estudos.

Dentre os estudos que realizaram avaliação do consumo alimentar, em três (37,5%) foi utilizado um único recordatório de 24 horas; em um (12,5%) se utilizou registro de três dias (dois dias durante a semana e um dia ao final de semana); em três (37,5%) foram utilizados mais de três recordatórios de 24 horas em períodos distintos, a fim de se avaliarem variações no padrão alimentar, e em um (12,5%) estudo foram associadas as casuísticas de dois estudos originais, um que utilizou recordatório de 24 horas, e outro que realizou um registro de três dias com pesagem dos alimentos.

Nos estudos sobre vitamina D e cálcio, Rovner *et al.*<sup>11</sup> e Buisson *et al.*<sup>12</sup> encontraram alta prevalência de baixos níveis séricos de vitamina D nas crianças com anemia falciforme, e

ingestão dietética de vitamina D e de cálcio abaixo da ingestão adequada (AI), encontrando deficiência desta vitamina em 33% e 65% das crianças com anemia falciforme, respectivamente. No estudo de Buison *et al.*,<sup>12</sup> na primavera, os níveis séricos de vitamina D foram significativamente menores, embora as ingestões de cálcio e vitamina D não tenham apresentado diferença estatisticamente significativa, segundo as estações do ano.

Em relação ao zinco, Leonard *et al.*<sup>14</sup> observaram baixa concentração de zinco plasmático em crianças com anemia falciforme, associado à redução significativa na variação em escore Z para peso e estatura, redução significativa da área muscular do braço, massa livre de gordura e maior atraso na idade esquelética em relação à idade cronológica. Zemel *et al.*<sup>8</sup> observaram maior crescimento em crianças com anemia falciforme que receberam suplementação de zinco, comparadas com aquelas sem suplementação, principalmente entre crianças com baixa estatura.

Em relação à vitamina A, Schall *et al.*<sup>9</sup> verificaram que 66% das crianças apresentavam concentração de retinol sérico abaixo dos níveis considerados ótimos (30 µg/dL) e, destas, 17% encontravam-se na faixa de deficiência de vitamina A (< 20 µg/dL). Kawchak *et al.*<sup>13</sup> observaram que a ingestão de vitamina A foi menor entre as crianças com idade ≥ 9 anos comparadas às crianças mais novas, enquanto Schall *et al.*<sup>9</sup> não encontraram baixa ingestão de vitamina A através de um único recordatório de 24 horas.

No estudo que avaliou o estado nutricional de ferro, Stettler *et al.*<sup>18</sup> observaram que os níveis de ferritina sérica foram normais (26%) ou altos (74%) em todas as crianças avaliadas. Comparados com a referência para população pediátrica saudável, 11% apresentaram baixo volume corpuscular médio (VCM), 10% baixos níveis de ferro sérico e 12%, baixos níveis de saturação de transferrina.

Dois estudos avaliaram a relação das concentrações séricas de homocisteína, folato, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>. Segal *et al.*<sup>7</sup> e Balasa *et al.*<sup>15</sup> verificaram que as crianças com anemia falciforme apresentavam menor concentração sérica da vitamina B<sub>6</sub> comparadas às crianças saudáveis.

Segal *et al.*<sup>7</sup> constataram que a vitamina B<sub>12</sub> foi um forte preditor para concentração de homocisteína e que, embora as crianças com anemia falciforme apresentassem maior concentração de homocisteína comparada aos controles, a diferença não foi estatisticamente significativa. Balasa *et al.*<sup>15</sup> observaram que a hiper-homocisteinemia foi mais prevalente em pacientes com anemia falciforme do que os controles e que a deficiência de B<sub>6</sub> nos pacientes com anemia falciforme foi mais comum naqueles com hiper-homocisteinemia do que naqueles com homocisteína normal.

No estudo que avaliou apenas folato e a vitamina B<sub>12</sub>, Kennedy *et al.*<sup>17</sup> observaram que 57% dos pacientes com anemia falciforme apresentaram consumo inadequado de folato, embora 68% tenham apresentado folato em hemácias dentro da faixa de normalidade.

Quadro 1. Qualidade dos estudos segundo os critérios STROBE (www.strobe-statement.org.)

Autor	Qualidade do estudo
1. Rovner <i>et al.</i> <sup>11</sup>	B
2. Kawchak <i>et al.</i> <sup>13</sup>	B
3. Buison <i>et al.</i> <sup>12</sup>	B
4. Schall <i>et al.</i> <sup>9</sup>	B
5. Segal <i>et al.</i> <sup>7</sup>	B
6. Nelson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	B
7. Balasa <i>et al.</i> <sup>15</sup>	B
8. Zemel <i>et al.</i> <sup>8</sup>	B
9. Kennedy <i>et al.</i> <sup>17</sup>	B
10. Stettler <i>et al.</i> <sup>18</sup>	C
11. Leonard <i>et al.</i> <sup>14</sup>	B

No estudo que avaliou apenas a vitamina B<sub>6</sub>, os autores, verificaram que 77% das crianças avaliadas apresentaram concentrações de piridoxal-5-fosfato abaixo dos níveis recomendados.<sup>16</sup>

Nos quadros 2, 3 e 4 são apresentadas informações resumidas dos estudos selecionados.

## Discussão

Os aspectos nutricionais da anemia falciforme ainda são pouco estudados no Brasil, embora a doença apresente uma prevalência significativa na população, principalmente nos afrodescendentes.

Nenhum dos estudos selecionados avaliou a condição socioeconômica dos pacientes. Visto que todos os estudos foram realizados com crianças e adolescentes em país desenvolvido (EUA) pode-se supor que, em países subdesenvolvidos, onde a situação socioeconômica da população é mais desfavorável, o estado nutricional de crianças com anemia falciforme seja ainda mais crítico. Note-se que, nos últimos dez anos, não foram encontrados estudos sobre deficiência de micronutrientes em pacientes portadores de anemia falciforme no Brasil.

Na avaliação de qualidade dos trabalhos, nenhum atendeu plenamente aos critérios para ser enquadrado na categoria A da classificação STROBE, porém a quase totalidade mereceu a categorização B (mais de 50% de atendimento dos critérios), o que valoriza a credibilidade dos achados.

No entanto, alguns aspectos devem ser destacados. As perdas de seguimento podem ocasionar diminuição na validade dos resultados, e nesta revisão a maioria dos artigos não apresentou a análise das perdas e nem as limitações metodológicas.

Com relação à avaliação dietética, dentre os estudos que utilizaram mais de três recordatórios de 24 horas para avaliar variações no consumo alimentar, em dois deles as entrevistas subsequentes à primeira foram realizadas por telefone, não permitindo contato mais próximo entre entre-



Quadro 2. Descrição geral dos trabalhos selecionados

Autor - ano	Local	Tipo de estudo	Casuística
1. Rovner <i>et al.</i> , 2008 <sup>11</sup>	USA	Caso-controle	61 crianças e adolescentes de 5 a 18 anos com anemia falciforme e 89 crianças afroamericanas saudáveis entre 6 e 18 anos
2. Kawchak <i>et al.</i> , 2007 <sup>13</sup>	USA	Longitudinal (Coorte) não controlado	97 crianças e adolescentes entre 1 e 18 anos iniciaram no estudo, mas apenas 62 permaneceram ao final de 4 anos de seguimento
3. Buison <i>et al.</i> , 2004 <sup>12</sup>	USA	Longitudinal (coorte) controlado	65 crianças e adolescentes com anemia falciforme entre 5 a 18 anos
4. Schall <i>et al.</i> , 2004 <sup>9</sup>	USA	Longitudinal (coorte) não controlado	66 crianças com anemia falciforme com idade entre 2 e 9,9 anos
5. Segal <i>et al.</i> , 2004 <sup>7</sup>	USA	Caso-controle	28 crianças e adolescentes entre 4 a 18 anos, 17 com anemia falciforme e 11 saudáveis
6. Nelson <i>et al.</i> , 2002 <sup>16</sup>	USA	Longitudinal (coorte) controlado	109 crianças e adolescentes entre 3 e 20 anos com anemia falciforme
7. Balasa <i>et al.</i> , 2002 <sup>15</sup>	USA	Caso-controle	187 crianças e adolescentes entre 2 e 21 anos sendo 77 com anemia falciforme e 110 saudáveis
8. Zemel <i>et al.</i> , 2002 <sup>8</sup>	USA	Ensaio clínico randomizado (caso - controle)	42 crianças entre 4 e 10 anos sendo 22 no grupo controle e 20 no grupo experimental (uso de suplemento de zinco)
9. Kennedy <i>et al.</i> , 2001 <sup>17</sup>	USA	Transversal prospectivo	70 crianças e adolescentes com anemia falciforme entre 1 e 19 anos, no entanto apenas 65 foram avaliadas em cada grupo das vitaminas estudadas
10. Stettler <i>et al.</i> , 2001 <sup>18</sup>	USA	Longitudinal (coorte) não controlado	104 crianças e adolescentes com anemia falciforme, com idade entre 0,5 a 17,6 anos
11. Leonard <i>et al.</i> , 1998 <sup>14</sup>	USA	Transversal	104 crianças e adolescentes com anemia falciforme com idade entre 0,4 a 17,6 anos.

vistador e entrevistado. Há de se destacar as limitações da utilização do recordatório de 24 horas já que, via de regra, não fornece dados quantitativos precisos sobre a ingestão de nutrientes e é mais empregado para estimar o consumo de energia e proteínas, não sendo o mais apropriado para avaliar consumo de micronutrientes.<sup>19</sup>

Adicionalmente, outras limitações se agregam aos estudos de inquérito alimentar, relativas às tabelas de composição de alimentos e aos programas computacionais de análise de composição de dietas em razão da falta de disponibilidade de informações sobre o teor de alguns nutrientes em alimentos de uso corrente. Tal dificuldade foi apontada no estudo de Buison *et al.*<sup>12</sup> a respeito da lista de alimentos contendo vitamina D no programa utilizado pelos autores.

No entanto, em um estudo semelhante, Rovner *et al.*<sup>11</sup> encontraram resultados similares com relação aos encontrados por Buison *et al.*,<sup>12</sup> 69% e 78% da AI para vitamina D, respectivamente, mesmo com métodos de avaliação dietética diferentes. Quanto à deficiência de vitamina D constatada através de exames bioquímicos, os autores observaram prevalência de 33 e 65% de crianças com anemia falciforme.<sup>11,12</sup>

O cálcio e a vitamina D estão envolvidos no metabolismo ósseo. A baixa ingestão de cálcio é aquela que conduz a redução do pico de massa óssea ideal na criança e adolescente.<sup>20</sup> Tal fator pode agravar ou determinar a falha de crescimento de crianças com anemia falciforme.<sup>20</sup> A

deficiência de vitamina D leva à fragilidade e a deformidades ósseas, sendo o raquitismo o quadro clássico de carência deste micronutriente. Os estudos analisados demonstraram algum grau de inadequação dietética, destacando-se que as principais fontes alimentares são comuns (laticínios, em geral).

O impacto da deficiência de vitamina A (DVA) na saúde infantil tem sido bem documentado, uma vez que a vitamina A é requerida para manutenção dos processos de crescimento e desenvolvimento, apresenta funções nobres como ação na imunidade humoral e adquirida, sendo fundamental para defesa epitelial e a integridade ocular.<sup>21,22</sup> Os resultados de Schall *et al.*,<sup>9</sup> no único trabalho selecionado nesta revisão sobre deficiência sérica de vitamina A, reforçam que a suplementação da vitamina A pode refletir na redução do número de hospitalizações e na melhora da saúde nas crianças com anemia falciforme.

Considerando a vulnerabilidade a infecções de que é vítima o portador de anemia falciforme, a adequação do estado nutricional de vitamina A pode contribuir para a proteção contra doenças infecciosas.

Em todos os estudos que avaliaram a vitamina B<sub>6</sub> foram observadas baixas concentrações séricas desta vitamina, e, no estudo de Balasa *et al.*,<sup>15</sup> a deficiência de piridoxina esteve associada à hiper-homocisteinemia. Vale ressaltar que estudos *in vitro* demonstram que esta vitamina apresenta propriedades antifalcizante,<sup>23</sup> demonstrando a suma impor-

Quadro 3. Objetivos e critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos selecionados

Nº	Objetivo	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
1	Comparar o <i>status</i> de vitamina D das crianças com anemia falciforme com grupo de crianças afroamericanas saudáveis residentes na mesma área geográfica	Indivíduos de 5 a 18 anos com anemia falciforme (SS) com enzimas hepáticas até 2 vezes a taxa normal e crianças saudáveis de 6 a 18 anos	Em uso de hidroxiureia ou medicações que afetam o estado nutricional e o crescimento; uso de terapia de transfusão crônica; transfusão de sangue nos 2 meses prévios; peso ou estatura > percentil 97 para idade e sexo; presença de intercorrências da doença nas 2 semanas precedentes ao estudo; história de AVC
2	Avaliar adequação de consumo de micronutrientes de um grupo de crianças e adolescentes com anemia falciforme ao longo de 4 anos	Indivíduos de 1 a 18 anos com anemia falciforme (SS)	Em uso de hidroxiureia ou medicações que afetam o estado nutricional e o crescimento; presença de outras doenças crônicas; uso de terapia de transfusão crônica; presença de intercorrências da doença nas 2 semanas precedentes ao estudo
3	Verificar o estado de vitamina D em crianças negras com anemia falciforme e avaliar a relação do estado de vitamina D com a estação do ano e a ingestão dietética	Indivíduos de 5 a 18 anos com anemia falciforme (SS)	Em uso de hidroxiureia ou alguma medicação que afetam o estado nutricional e o crescimento; hospitalização ou episódio de doença aguda nas 2 semanas anteriores ao estudo
4	Determinar a prevalência de baixos níveis séricos de vitamina A e a relação com condições de crescimento e o número de hospitalizações de crianças com anemia falciforme	Crianças de 2 a 9,9 anos com anemia falciforme (SS)	Em uso de hidroxiureia ou medicações que afetam o estado nutricional e o crescimento; hospitalização anterior por, pelo menos, duas semanas; presença de outras doenças crônicas
5	Investigar concentração de homocisteína e a relação com as concentrações de folato, vitamina B <sub>6</sub> e B <sub>12</sub> e avaliar o consumo alimentar destes micronutrientes	Indivíduos de 4 a 18 anos portadores da anemia falciforme (SS) e saudáveis	Uso de folato (suplemento) até 4 meses antes do estudo; gestantes; uso de fenilbutirato, hidroxiureia ou medicamentos que afetam as concentrações de folato e homocisteína nos 30 dias que anteriores ao estudo
6	Avaliar estado de vitamina B <sub>6</sub> em crianças e adolescentes com anemia falciforme e determinar a relação da gravidade da doença (estudo 1) Avaliar perda urinária de vitamina B <sub>6</sub> em crianças com anemia falciforme e saudáveis (estudo 2)	Indivíduos de 3 a 20 anos com anemia falciforme (SS) e saudáveis	Uso de folato (suplemento) até 4 meses antes do estudo; gestantes; uso de fenilbutirato, hidroxiureia ou medicamentos que afetam as concentrações de folato e homocisteína nos 30 dias que anteriores ao estudo
7	Determinar a prevalência de hiperhomocisteinemia em crianças com anemia falciforme	Indivíduos com anemia falciforme (SS) e saudáveis entre 2 e 20 anos	Para os pacientes com anemia falciforme: ausência de transfusão de sangue nas 2 semanas anteriores ao estudo e apresentar sintomas no mínimo, 48 horas antes da inclusão no estudo
8	Determinar o efeito da suplementação de zinco no crescimento e composição corporal em crianças (pré-púberes) com anemia falciforme ao longo de 12 meses	Crianças de 4 a 10 anos com anemia falciforme (SS) e com estatura inferior a dois desvios-padrões acima da mediana para idade e sexo	Presença de outras doenças crônicas; com baixo comparecimento nas consultas (mais de 3 faltas no ano anterior); em uso de hidroxiureia; em uso de suplementos dietéticos contendo zinco; com história de AVC e de terapia transfusional de longo período
9	Avaliar o estado de folato em hemácias e vitamina B <sub>12</sub> sérica em crianças e adolescentes com anemia falciforme e a ingestão dietética, crescimento e desenvolvimento puberal	Indivíduos com anemia falciforme (SS) de 1 a 19 anos	Terapia de transfusão crônica; outra desordem clínica significativa; uso de medicamentos que afetem crescimento ou o estado nutricional
10	Determinar o estado de ferro em crianças com anemia falciforme	Indivíduos de 0,5 a 17,6 anos com anemia falciforme (SS)	História de terapia de transfusão; uso de suplementos de ferro
11	Determinar a relação entre zinco plasmático e crescimento, composição corporal e anormalidades de maturação em portadores de anemia falciforme	Indivíduos de 0,4 a 18 anos com anemia falciforme (SS)	Em uso de hidroxiureia ou medicações que afetam o estado nutricional e o crescimento; presença de outras desordens crônicas; uso de terapia de transfusão crônica

Quadro 4. Principais achados, conclusões e recomendações dos trabalhos selecionados

Nº Autor	Principais achados	Conclusões e recomendações
1 Rovner <i>et al.</i> , 2008 <sup>11</sup>	33% das crianças e adolescentes com anemia falciforme e 9% das crianças e adolescentes saudáveis apresentavam deficiência de vitamina D (P< 0,001). Os pacientes com anemia falciforme apresentaram consumo de menos de 70% dos valores de AI para vitamina D e para o cálcio	Recomenda que os profissionais de saúde que cuidem dos pacientes com anemia falciforme estejam atentos à necessidade de educação nutricional das famílias de portadores de anemia falciforme. Recomenda a suplementação de vitamina D nas situações suspeitas de deficiência
2 Kawchak <i>et al.</i> , 2007 <sup>13</sup>	Ingestão de vitamina D, E, folato e cálcio foram abaixo dos níveis ótimos para a amostra total, com 63% a 85% das crianças ficando abaixo da EAR ou AI. O grupo das crianças mais velhas (14 a 18 anos) apresentou ingestão de vitamina C, riboflavina, vitamina B <sub>12</sub> e magnésio significativamente mais baixas do que o grupo das crianças mais novas (1 a 3 anos). A ingestão de vitamina A, magnésio e fósforo foi menor nas crianças com 9 anos ou mais (grupos 3 e 4) do que naquelas com menos de 9 anos (grupos 1 e 2). A idade no ano 1 foi negativamente associado com ingestão de vitamina C, riboflavina, B <sub>6</sub> e magnésio. Após ajuste para idade inicial, a qualidade da dieta diminuiu significativamente através dos 3 anos restantes, com declínio para riboflavina, cálcio, magnésio, zinco e fósforo (8 a 16% de declínio anual e 24 a 48% de declínio através dos 3 anos restantes).	Os nutrientes mais críticos foram as vitaminas D e E, folato, cálcio, magnésio e zinco. Observou-se declínio da qualidade da dieta com aumento da idade, o que contribuiria para deficiência de crescimento, principalmente nos adolescentes  Os autores reconhecem a necessidade de mais estudos sobre o tema.
3 Buisson <i>et al.</i> , 2004 <sup>12</sup>	A concentração sérica média de 25-hidroxicalciferol para 65% dos indivíduos com baixo status de vitamina D foi de 18,4 ± 5,9 nmol/L (n=42), comparado com status normal de vitamina D de 38,6±11,4 nmol/L (n=23; P<0,001), tendo predominado baixo estado de vitamina D entre crianças mais velhas (11,7 ± 4,6 versus 8,8 +/- 2,9 anos; P<0,01). Crianças com anemia falciforme apresentaram ingestão menor de cálcio e vitamina D. O estado de vitamina D esteve associado positivamente com a estação do ano (melhores níveis no verão) e a ingestão dietética	Baixos níveis séricos de vitamina D (<27,5 nmol/L) foram altamente prevalentes nas crianças com anemia falciforme. O consumo médio de vitamina D foi abaixo do recomendado e as crianças mais velhas apresentaram menor status de vitamina D atribuído à redução do consumo de leite nesta faixa etária
4 Schall <i>et al.</i> , 2004 <sup>9</sup>	Das 66 crianças, 66% apresentaram níveis de concentração de retinol sérico abaixo dos níveis ótimos (<30 ug/dl). Um total de 17% encontrava-se na faixa de deficiência de vitamina A. As crianças com baixo status de vitamina A, apresentaram maior frequência de hospitalizações por ano e maior tempo de permanência hospitalar do que as crianças com níveis normais de vitamina A	Os resultados preliminares sugerem que a suplementação de vitamina A pode reduzir as hospitalizações e promover melhora da saúde nas crianças com anemia falciforme
5 Segal <i>et al.</i> , 2004 <sup>7</sup>	Crianças com anemia falciforme apresentaram menor concentração plasmática de vitamina B <sub>6</sub> do que as crianças saudáveis (6,4 ng/ml versus 11 ng/ml; P = 0,01). Os níveis de folato e vitamina B <sub>12</sub> séricos e folato em eritrócitos foram similares nos dois grupos. Houve uma correlação positiva e significativa entre a ingestão diária de folato e a concentração de folato sérico. A vitamina B <sub>12</sub> foi um forte preditor para concentração de homocisteína	O estudo demonstrou que crianças com anemia falciforme apresentaram concentrações de vitamina B <sub>6</sub> significativamente mais baixas do que as crianças sem a doença, embora a ingestão não tenha sido diferente entre os dois grupos e adequado de acordo com as recomendações nutricionais.  Os autores reconhecem a necessidade de mais estudos sobre o tema
6 Nelson <i>et al.</i> , 2002 <sup>16</sup>	Grupo 1: 77% dos indivíduos apresentaram baixas concentrações séricas de piridoxal 5-fosfato (PLP). Não foi encontrada associação significativa entre medidas antropométricas ou estado puberal e concentração sérica de PLP. O desenvolvimento puberal nas crianças com idade ≥ 9 anos foi associado às concentrações séricas de PLP. O peso, IMC e circunferência braquial foram associados positivamente com a PLP sérica.  Grupo 2: as concentrações urinárias de ácido piridoxal foram menores nos pacientes com anemia falciforme do que nos controles	As crianças com anemia falciforme tiveram baixa concentração sérica de PLP e estas foram associadas com o estado nutricional antropométrico

Quadro 4. Principais achados, conclusões e recomendações dos trabalhos selecionados (continuação)

Nº	Autor	Principais achados	Conclusões e recomendações
7	Balasa <i>et al.</i> , 2002 <sup>15</sup>	Os níveis de folato em hemácias foram mais altos nos casos, enquanto os níveis séricos de piridoxina foram mais altos nos controles. Os níveis de homocisteína de jejum foram maiores nos casos comparados aos controles no grupo da faixa etária > 10 anos No grupo mais jovem não houve diferença. A hiper-homocisteinemia ocorreu em 38% dos casos e 7% dos controles. Entre os casos, a deficiência de piridoxina foi mais comum entre aqueles com hiper-homocisteinemia do que aqueles com níveis normais	As crianças e adolescentes com anemia falciforme apresentaram níveis significativamente aumentados de homocisteína, principalmente associados às deficiências de piridoxina e folato  Os autores reconhecem a necessidade de mais estudos sobre o tema
8	Zemel <i>et al.</i> , 2002 <sup>8</sup>	As crianças do grupo suplementado com zinco (casos) cresceram 0,66 cm a mais do que aquelas do grupo controle ao longo de 12 meses. Dentro do subgrupo de 24 crianças com baixa estatura as crianças do grupo caso cresceram 1,3 cm a mais na estaturado que aquelas do grupo controle ao longo de 12 meses A suplementação de zinco não apresentou efeitos significativos sobre o IMC	Os achados sugerem que crianças com anemia falciforme, não conseguem atingir os requerimentos de zinco através da dieta, o que se reflete em atraso do crescimento, beneficiando-se da suplementação de zinco  Os autores reconhecem a necessidade de mais estudos sobre o tema
9	Kennedy <i>et al.</i> , 2001 <sup>17</sup>	Das 65 crianças, 68% apresentaram níveis adequados de folato em hemácias. Um total de 57% dos indivíduos envolvidos apresentaram consumo inadequado do folato (<66%). Não foi encontrada inadequação dietética de vitamina B <sub>12</sub> e cerca de 83% apresentaram valores da vitamina B <sub>12</sub> sérica dentro da faixa de referência	Os dados sugerem que as crianças e adolescentes com anemia falciforme apresentam maior risco para baixo status de folato  Os autores reconhecem a necessidade de mais estudos sobre o tema
10	Stettler <i>et al.</i> , 2001 <sup>18</sup>	O ferro sérico foi baixo em 10% das crianças e a saturação de transferrina foi baixa em 12% das crianças. A ferritina foi normal em 26% e alta em 74% das crianças. O volume corpuscular médio (VCM) foi baixo em 11% das crianças e 23% apresentaram altos níveis desse índice	Não foram identificados sinais consistentes de deficiência de ferro através dos indicadores de avaliação do estado de ferro disponíveis, já que os níveis de ferritina foram adequados ou mesmo elevados
11	Leonard <i>et al.</i> , 1998 <sup>14</sup>	Cerca de 44% das crianças tiveram baixa concentração de zinco plasmático e redução significativa na variação no escore Z para peso (P=0,003) e para estatura (P=0,003) comparadas às de concentração de zinco plasmático normal. O grupo com baixa concentração sérica de zinco apresentou redução significativa na área muscular do braço, massa livre de gordura e também maior atraso na idade esquelética em relação à idade cronológica	Os dados sugerem que crianças com anemia falciforme em uso de suplementos de zinco demonstraram melhora no crescimento e desenvolvimento  Os autores reconhecem a necessidade de mais estudos sobre o tema

AI: Adequate Intake (Ingestão Adequada); EAR: Estimated Average Requirement (Necessidade Média Estimada); PLP: piridoxal 5-fosfato ; IMC: Índice de Massa Corporal; VCM: Volume Corpuscular Médio; AVC: Acidente Vascular Cerebral

tância da manutenção dos níveis séricos adequados para esta vitamina. Além disso, a vitamina B<sub>6</sub> participa no processo normal da eritropoese;<sup>2</sup> como nas anemias hemolíticas este processo é intenso, o consumo desta vitamina é bastante elevado, o que pode levar ao quadro de deficiência da mesma.

Quanto à vitamina B<sub>12</sub>, os resultados revelaram baixo ou nenhum nível de inadequação, seja bioquímico ou dietético. Note-se que a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> é rara, sendo encontrada em situações de doenças que comprometem sua absorção ou nos casos de supressão do consumo de produtos de origem animal. No entanto, no estudo de Segal *et al.*,<sup>7</sup> embora a ingestão média desta vitamina estivesse próxima da recomendação, os autores observaram que a concentração de vitamina B<sub>12</sub> foi determinada como inversamente relacionada à homocisteína. A hiper-homocisteinemia tem sido associada ao risco de DCV, sendo que portadores de anemia falciforme podem ser vítimas de tais agravos em razão da

vaso-oclusão. Note-se o grande envolvimento das vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> e folato nas vias metabólicas da homocisteína.<sup>24</sup>

Já para o ferro, os resultados não revelaram inadequação bioquímica, já que a ferritina encontrou-se normal ou aumentada, o que seria previsível visto que, em razão da hemólise crônica e da necessidade de transfusões de sangue a que estão submetidos esses pacientes,<sup>1</sup> em algumas situações (como AVC, priapismo, anemia intensa e síndrome torácica aguda), os estoques de ferro em portadores de anemia falciforme podem ser normais ou aumentados.<sup>1</sup> No entanto, em estudo que analisou deficiência de ferro em crianças jamaicanas, menores de 5 anos de idade, com doenças falciformes (tipo SS e SC), King e col.<sup>25</sup> encontraram prevalência de anemia por deficiência de ferro de 8,5%.

Na análise dos resultados dos estudos selecionados observa-se, para a maioria dos nutrientes estudados, situação alimentar-nutricional desfavorável entre os portadores de



anemia falciforme, seja em estudos controlados ou não, com inadequação dietética e bioquímica de cálcio, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina D, vitamina A e zinco e folato.

Os resultados desta revisão sistemática apontam que, apesar do número limitado de estudos de qualidade metodológica encontrados sobre o tema, o volume de informações existente sugere risco de microdeficiências nutricionais entre portadores de anemia falciforme ainda que tenha sido analisado um número restrito de trabalhos com qualidade metodológica e que todos os estudos sejam originários de um único país (EUA). Há de se especular que a prevalência de deficiência de micronutrientes em indivíduos brasileiros com anemia falciforme deve ser mais alta, se consideradas as condições socioeconômicas e acesso aos serviços de saúde.

## Conclusão

Os achados do presente estudo sugerem que as microdeficiências nutricionais representam um problema importante entre as crianças com anemia falciforme, em função de suas implicações sobre a condição clínica e do impacto negativo das complicações sobre o desenvolvimento infantil, podendo contribuir para o incremento dos índices de morbimortalidade nesse grupo. Dos estudos analisados, destaca-se a importância do monitoramento da vitamina A sérica, que mostrou forte relação com aumento do número de hospitalizações e permanência hospitalar, e o zinco, que esteve fortemente associado com crescimento e maturação sexual. Portanto, o planejamento dietético deve ir além da avaliação e adequação de macronutrientes e energia.

Destaca-se que parte dos autores de trabalhos selecionados reconhece a necessidade de realização de mais trabalhos para identificação de microdeficiências nutricionais nesta clientela e enfatizam a importância da educação nutricional envolvendo pacientes e familiares. Tendo em vista que, dentre as complicações clássicas da doença encontram-se atraso de crescimento e desenvolvimento e ocorrência de infecções, há de se reconhecer que deficiências nutricionais podem condicionar/agravar tais situações e que o cuidado nutricional no manejo da anemia falciforme, com ênfase no consumo de alimentos-fonte naturais e/ou fortificados e suplementação nutricional, pode contribuir para melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença.

## Abstract

*Sickle cell anemia is a chronic hemolytic disease and very common in Brazil and there are few information about nutritional status of micronutrients in people with sickle cell anemia in this country. International studies have shown positive correlation between deficiency of micronutrients and worst evolution of the disease. The aim of this study was to carry out a systematic review about deficiency of micronutrients in children and adolescents with sickle cell anemia.*

*The publications included were selected through scientific bases Medline and Lilacs, by Pubmed and Scielo, available between 1998 and 2008. In this analysis were included publications with children and adolescents with homozygotic type of the disease (SS). The methodological quality of scientific articles was evaluated according to STROBE recommendations: 11 publications were selected, 2 cross-sectional, 4 case-controls and 5 cohort studies, all of them from United States of America. The level of concordance between data collected by different researchers showed a very good concordance (k = 1,00) and 90,9% of the studies were classified as B category. The analysis of results noticed an unfavourable nutritional status for the majority of the nutrients studied (vitamins A, D, B<sub>6</sub>, folic acid, calcium, zinc) except for iron and vitamin B<sub>12</sub>, which results showed low or none biochemical or dietetic inadequate levels. All these results confirm the need of nutritional care with these patients in order to reach a better quality of life for them. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(3):247-256.*

**Key words:** Anemia, sickle cell; micronutrients.

## Referências Bibliográficas

1. Brasil - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes - considerações gerais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
2. Oliveira RAG, Poli Neto A. Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnósticos por técnicas laboratoriais. São Paulo: Editora Rocca; 2004.
3. Serjeant G. Sickle Cell Disease. Lancet. 1997;350:725-30.
4. Brasil - Secretaria de Atenção a Saúde - Manual da anemia falciforme para a população - eletroforese de hemoglobina. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
5. Fung EB, Malinauskas BM, Kawchak DA, Koh BY, Zemel BS, Gropper SS, et al. Energy expenditure and intake in children with sickle cell disease during acute illness. Clin Nutr. 2001;20(2):131-8.
6. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Schall JI, Stallings VA. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. Pediatr Res. 2007;61(5):607-13.
7. Segal JB, Miller III ER, Brereton NH, Resar LMS. Concentrations of B vitamins and homocysteine in children with sickle cell anemia. South Med J. 2004;97(2):149-55.
8. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. Am J Clin Nutr. 2002;75(2):300-7.
9. Schall JI, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Vitamin A status, hospitalizations and others outcomes in young children with sickle cell disease. J Pediatr. 2004;145(1):99-106.
10. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 1989. New York: Wiley.
11. Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Zemel BS. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. J Am Diet Assoc. 2008;108(9):1512-16.
12. Buisson AM, Kawchak DM, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. J Pediatr. 2004;145(5):622-7.
13. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. J Am Diet Assoc. 2007;107(5):843-8.

- 14 Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc status, growth and maturation in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt1):467-71.
15. Balasa VV, Kalinyak KA, Bean JA, Stroop D, Gruppo RA. Hyperhomocysteinemia is associated with low plasma pyridoxine levels in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(5):374-9.
16. Nelson MC, Zemel BS, Kawchak DA, Barden EM, Frongillo EA Jr, Coburn SP, *et al*. Vitamin B6 status of children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(6):463-9.
17. Kennedy TS, Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(3):165-9.
18. Stettler N, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Iron status of children with sickle cell disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25(1):36-8.
19. Cuppari L. Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto. 2ª ed. Schor N, editor. São Paulo: Editora Manole; 2005:108-9.
20. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington: National Academy Press, 1997.
21. Mason JB, Lotfi M, Dalmiya N, Sethuraman K, Deitchler M. The Micronutrient report: current progress and trends in the control of vitamin A, iodine, and iron deficiencies. Ottawa, Canada: The Micronutrient Initiative/Unicef. 2001
22. Ramakrishnan U, Darnton-Hill I. Assessment and control of vitamin A deficiency disorders. *J Nutr*. 2002;132 (9 suppl):2947S -53S.
23. Kark JA, Kale MP, Tarassoff PG, Woods M, Lessin LS. Inhibition of erythrocyte sickling in vitro by pyridoxal. *J Clin Invest*. 1978; 62(4):888-91.
24. Uehara SK, Baluz K, Rosa G. Possíveis mecanismos trombogênicos da hiper-homocisteinemia e o seu tratamento nutricional. *Rev Nutr*. 2005;18(6):743-51.
25. King L, Reid M, Forrester TE. Iron deficiency anaemia in jamaican children, aged 1 - 5 years, with sickle cell disease. *West Indian Med J*. 2005;54(5):292-6.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 25/04/2009

Aceito após modificações: 11/06/2009