

Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância¹

Treatment of iron deficiency anemia with iron bis-glycinate chelate and growth of young children

Luciana Cisoto RIBEIRO²
Dirce Maria SIGULEM³

RESUMO

Objetivo

Avaliar a resposta à suplementação diária com ferro quelato glicinato e seu impacto sobre o crescimento linear.

Métodos

Realizou-se um estudo prospectivo com 790 crianças, de 6 a 36 meses, que freqüentavam creches municipais de São Paulo no período de 1999 a 2003. Ao início e ao final do estudo a hemoglobina, o peso corporal e a estatura/comprimento foram coletados. Utilizou-se suplemento contendo ferro quelato glicinato em gotas na dose de 5mg Fe elementar/kg peso/dia, administrado na própria instituição pelo profissional de saúde da creche, por um período de 12 semanas.

Resultados

A suplementação resultou em um significativo e positivo efeito sobre os níveis de hemoglobina. A resposta ao tratamento foi positiva em 85,3% das crianças, com um aumento médio de 1,6g/dL nos valores de hemoglobina ($p < 0,001$). Nas crianças de 25-36 meses e naquelas com valores de hemoglobina mais baixas ao início da suplementação, observou-se ganho significativamente maior. Durante o período de intervenção não foi observada nenhuma intercorrência gastrointestinal ou intolerância ao suplemento. Verificou-se também impacto sobre o ganho de estatura e o indicador nutricional estatura/idade (escore-Z) nas crianças com idade acima de 12 meses, porém o mesmo não foi observado em relação ao peso e aos indicadores peso/estatura e peso/idade.

¹ Artigo elaborado a partir da tese de L.C. RIBEIRO, intitulada "Anemia por deficiência de ferro: suplementação terapêutica e profilática em creches". Universidade Federal de São Paulo; 2005.

² Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Medicina Social. *Campus* USP, Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.C. RIBEIRO. E-mail: <lccisoto@fmrp.usp.br>.

³ Universidade Federal de São Paulo, Curso de Pós-Graduação em Nutrição. São Paulo, SP, Brasil.

Conclusão

Os resultados indicam que o ferro quelato glicinato é um suplemento adequado para tratamento da anemia ferropriva em crianças na primeira infância, pela sua excelente tolerabilidade contribuindo também para o ganho de estatura entre crianças acima de 12 meses.

Termos de indexação: Agentes quelantes de ferro. Anemia ferropriva. Crescimento. Pré-escolar.

ABSTRACT

Objective

The objective of this study was to evaluate response to daily supplementation with iron bis-glycinate chelate and its impact on linear growth.

Methods

A prospective study was done with 790 children aging from 6 to 36 months who attended daycare in São Paulo from 1999 to 2003. Hemoglobin levels, body weight and height/length were determined at the beginning and end of the study. Liquid iron bis-glycinate chelate was administered in a dosage of 5mg of elemental iron/kg of body weight/day given by the health provider of the daycare facility for a period of 12 weeks.

Results

Supplementation resulted in a significant, positive effect on the hemoglobin levels of 85.3% of the children with a mean increase of 1.6g/dL ($p < 0.001$). In children aging from 25 to 36 months and in those with lower hemoglobin levels at the beginning of supplementation, there was a significantly higher increase. No gastrointestinal problem or intolerance to the supplement was observed during the intervention period. Supplementation also had an impact on growth and on the height-for-age indicator (z-score) in children older than 12 months but there was no impact on weight and on the weight-for-height and weight-for-age indicators.

Conclusion

The results show that iron bis-glycinate chelate is an adequate supplement to treat iron deficiency anemia in young children since it is very well tolerated and promotes growth in children older than 12 months.

Indexing terms: Iron chelating agents. Anemia iron deficiency. Growth. Child preschool.

INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro é identificada atualmente como o maior problema de saúde pública existente no mundo, afetando principalmente lactentes, crianças pré-escolares, adolescentes, mulheres em idade fértil e gestantes^{1,2}.

No Brasil as informações disponíveis não diferem das estimativas mundiais para os países em desenvolvimento. No município de São Paulo, estudos probabilísticos nas últimas três décadas apontam elevação de mais de 60% na prevalência da anemia entre crianças menores de 24 meses^{3,4}. Elevada prevalência também é descrita em estudos com pré-escolares que freqüentam creches municipais⁵⁻⁷.

Uma vez que a deficiência de ferro está associada a déficits cognitivos, prejuízos no

crescimento e no desenvolvimento psicomotor, e também à morbidade e mortalidade infantil, é primordial a adoção de medidas preventivas^{1,2,8-10}. A suplementação com sais de ferro é a mais comum em nosso meio, usada principalmente em grupos de risco^{1,2,9}. Atualmente, novos compostos com ferro são utilizados na terapêutica da anemia ferropriva, visando melhorar a tolerabilidade e minimizar os efeitos indesejáveis com o uso do medicamento. Dentro desta perspectiva, um crescente número de estudos foi publicado considerando as propriedades do ferro quelato no tratamento da carência de ferro, sob a forma de medicamento (tabletes, soluções), como também para fortificação de alimentos^{11,12}, e entre as principais vantagens descritas estão a menor toxicidade e a melhor tolerabilidade, se comparado a outros sais de ferro^{13,14}. Assim, diante da alta prevalência de

anemia na primeira infância e de sua repercussão negativa, desenvolveu-se este estudo para avaliar a resposta à suplementação medicamentosa com dose diária de ferro quelato glicinato, e seu impacto sobre o crescimento linear em crianças anêmicas de creches municipais.

MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido em 8 creches municipais da regional de Vila Mariana/Jabaquara, São Paulo, nos anos de 1999 a 2003. Foram acompanhadas 790 crianças de 0 a 36 meses que freqüentavam regularmente estas instituições (Figura 1). Destas, 566 crianças (71,6%) foram autorizadas pelos pais ou responsáveis a realizarem dosagem de hemoglobina e serem incluídas na suplementação com ferro. Das 279 crianças diagnosticadas anêmicas, 265 completaram o tratamento, e as demais foram desligadas por motivo de falta. As crianças cujos pais não autorizaram a avaliação de hemoglobina (n=224) participaram do acompanhamento antropométrico. O protocolo de pesquisa (CEP nº 179/99)

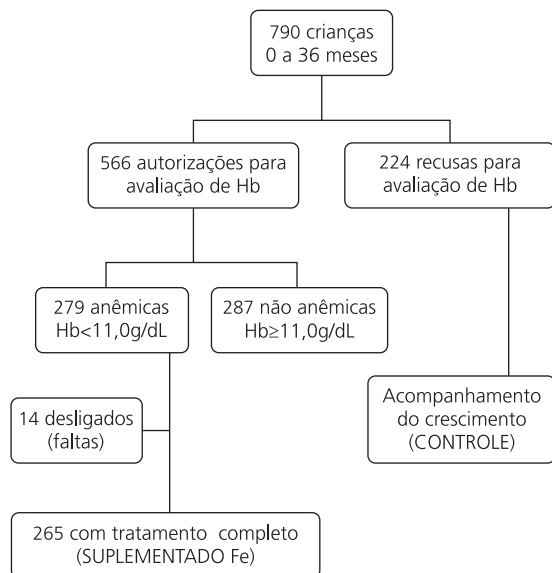


Figura 1. Distribuição das crianças de 0 a 36 meses de idade, matriculadas em creches públicas nos anos de 1999 a 2003. São Paulo (SP), 2003.

Hb: Hemoglobina; Fe: Ferro.

foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Dosagem de hemoglobina (Hb): Foi executada na própria creche, pela pesquisadora e por equipe habilitada com o equipamento. Coletou-se sangue através de punção digital e a mensuração da hemoglobina foi feita por meio de hemoglobímetro digital portátil (HemoCue - β Hemoglobin photometer) antes e após a intervenção. A resposta ao tratamento foi avaliada segundo o grupo etário: (A) 6-12 meses, (B) 13-24 meses e (C) 25-36 meses. O critério de diagnóstico da anemia foi o valor de concentração de hemoglobina menor que 11,0g/dL e consideraram-se os valores inferiores a 9,5g/dL como casos de maior gravidade².

Suplementação com ferro: Todas as crianças anêmicas receberam suplemento contendo ferro quelato glicinato por via oral (5mg Fe elementar/kg peso corporal/dia), administrado diretamente na boca da criança, uma vez ao dia, uma hora antes da refeição principal (almoço), sem necessidade de diluição em sucos ou água, por 12 semanas. Avaliaram a tolerância ao fármaco e a ocorrência de qualquer intercorrência gastrointestinal a partir de anotações diárias da equipe de saúde da creche. Os casos sem resposta à terapêutica com ferro foram encaminhados para um serviço especializado para investigação.

Antropometria: As creches possuem rotina de cuidados básicos de saúde, que inclui avaliação antropométrica periódica e acompanhamento do crescimento de todas as crianças matriculadas, independentemente da participação nesta pesquisa. Os dados de peso foram obtidos com balança eletrônica digital, com precisão de 100g e a estatura foi aferida com antropômetro horizontal de madeira (crianças menores de 24 meses) ou fita métrica inextensível de madeira (crianças maiores de 24 meses) com precisão de 0,1cm. O ganho mensal de peso e estatura foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Ganho Peso Mensal} = ((\text{peso final} - \text{peso inicial}) / \text{diferença de tempo em dias}) \times 30 \text{ dias}$$

Comparou-se o ganho de peso/estatura das crianças que receberam suplementação com o ganho de peso e estatura de crianças nas mesmas faixas etárias, que freqüentavam as mesmas creches, mas que não tiveram hemoglobina dosada, nem receberam suplemento com ferro. Tais crianças (n=224) foram autorizadas a participar somente do acompanhamento antropométrico. Para comparação neste estudo, este grupo foi denominado controle.

O estado nutricional foi avaliado ao início e final da intervenção, utilizando-se os indicadores antropométricos peso/idade, estatura/idade e peso/estatura, expressos em escore-Z, de acordo com o padrão de referência do *National Center for Health Statistics* (NCHS)¹⁵, calculados pelo programa Epi Info 6,04.

Estatística: As análises estatísticas dos dados foram elaboradas com os programas *SigmaStat for Windows version 2.0*, 1995 e Epi Info 6,04. Os dados são apresentados em médias, desvios-padrão e medianas. Consideraram-se valores de $p \leq 0,05$ como indicativo de diferença estatística significativa. Testou-se a normalidade das variáveis com teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre médias foram avaliadas utilizando-se teste *t* de Student para dados com distribuição normal e Teste de Mann Whitney para aqueles sem distribuição normal. Utilizou-se teste *t* pareado para avaliar a resposta à suplementação com ferro dentro de cada grupo etário estudado. Os valores finais de hemoglobina entre os grupos etários foram avaliados por análise de variância, complementado pelo Teste de Tukey para determinar as diferenças entre eles.

RESULTADOS

Entre as 265 crianças anêmicas que completaram o tratamento, verifica-se que não houve diferença significativa ($p=0,355$) entre os valores iniciais de hemoglobina segundo grupo etário (Tabela 1). Observa-se, ao final do período de 12 semanas de suplementação com ferro quelato glicinato, que os níveis médios de hemoglobina

elevaram-se significativamente em todos os grupos etários. Entretanto, os valores médios finais diferiram significativamente entre si ($p < 0,05$), com maior média no grupo etário de 25-36 meses, grupo que também apresentou o maior ganho médio. No grupo definido com anemia de maior gravidade, observou-se um ganho médio significativamente maior que o grupo com hemoglobina média inicial igual ou superior a 9,5g/dL.

Em relação à resposta ao tratamento, das 265 crianças anêmicas, 226 (85,3%) responderam positivamente ao tratamento. Destas, 165 (73,0%) apresentaram ganho de 1g/dL ou mais nos valores de hemoglobina. O nível de hemoglobina inicial das crianças que responderam ao tratamento não diferiu das que não apresentaram incrementos positivos ($p=0,090$). As crianças com resposta positiva apresentavam idade mediana (20,6 meses) significativamente maior ($p=0,002$) que as crianças que não apresentaram ganhos nos níveis de hemoglobina (idade mediana de 15,41 meses).

Durante todo o estudo não foram observadas e relatadas intercorrências gastrointestinais decorrentes do uso do ferro quelato glicinato medicamento ou mesmo intolerância a ele.

Tabela 1. Valores de hemoglobina (médias, desvios-padrão) inicial e final, segundo grupo etário e gravidade da anemia (n=265) em crianças matriculadas em creches públicas. São Paulo (SP), 1999-2003.

	n	Hemoglobina (g/dL) ^a				Incremento g/dL ^b
		Inicial		Final ^d		
		M	DP	M	DP	
Grupo etário (meses)						
6 - 12 (A)	52	9,7	0,9	10,4	1,4 ^c	0,7
13 - 24 (B)	139	9,8	0,9	11,0	1,2 ^c	1,3
25 - 36 (C)	74	9,9	0,9	11,5	1,3 ^c	1,6
<i>Total</i>	265	9,8	0,9	11,0	1,3 ^c	1,2
Gravidade (Hb g/dL)						
<9,5	71	8,4	0,8	10,2	1,3 ^c	1,7 ^e
9,5 — 11,0	194	10,3	0,4	11,4	1,2 ^c	1,0

M: média; DP: desvio-padrão.

^a Média, Desvio-padrão; ^b Valores finais menos valores iniciais; ^c Teste *t* pareado (final vs inicial): $p \leq 0,002$; ^d Análise de variância $p < 0,001$ Teste de Tukey A<B<C: $p < 0,05$; ^e Teste *t* (Hb<9,5 vs Hb 9,5 |— 11,0): $p < 0,001$.

Não se observou diferença estatística na distribuição das crianças segundo sexo ($p=0,102$). Entre as crianças anêmicas suplementadas com ferro ($n=265$), 133 (50,2%) eram do sexo masculino. E no grupo controle ($n=224$), 57,6% das crianças eram do sexo masculino ($n=129$).

Os valores iniciais de peso e estatura (Tabela 2) das crianças suplementadas com ferro quelato glicinato e das crianças do grupo controle não apresentaram diferenças significantes, exceto no grupo etário de 13-24 meses, cujas crianças suplementadas eram mais leves e menores. O crescimento linear avaliado pelo ganho de peso (g/mês) não foi diferente entre os grupos, mas o ganho de estatura (cm/mês) foi maior no grupo suplementado, nas faixas etárias de 13-24 meses e de 25-36 meses. Não houve diferença entre o ganho de peso e a estatura avaliada segundo

resposta à suplementação com ferro quelato glicinato.

Em relação ao estado nutricional inicial (Tabela 3), também não se observou diferença significativa no indicador nutricional inicial peso/estatura. Os escores-Z iniciais de estatura/idade e peso/idade nas crianças do grupo controle eram mais elevados que das crianças suplementadas, porém todas as crianças avaliadas (grupo suplementado com ferro e controle) apresentaram estado nutricional indicativo de eutrofia.

DISCUSSÃO

A suplementação medicamentosa diária com ferro quelato glicinato por 12 semanas elevou significativamente os níveis de hemoglobina

Tabela 2. Valores iniciais e ganho mensal de peso e estatura no grupo suplementado com Ferro (Fe) ($n=265$) e do grupo controle ($n=224$), de crianças matriculadas em creches públicas. São Paulo (SP), 1999-2003.

Grupo etário (meses)	Peso (gramas) ^a						Ganho peso (g/mês)	
	Suplementado Fe			Controle			Suplementado Fe	Controle
	n	M	DP	n	M	DP		
6 - 12	52	8,96	1,29	12	8,95	1,00	354,40	341,37
13 - 24	138 ^b	11,09	1,58	58	11,79	1,64 ^c	230,77	229,36
25 - 36	74	13,56	1,89	154	13,56	1,90	206,90	217,80

Grupo etário (meses)	Estrutura (cm) ^a						Ganho estatura (cm/mês)	
	Suplementado Fe			Controle			Suplementado Fe	Controle
	n	M	DP	n	M	DP		
6 - 12	52	71,42	3,84	12	71,97	4,18	1,170	1,100
13 - 24	138 ^b	80,25	4,39	58	83,64	4,89 ^c	1,010	0,800 ^d
25 - 36	74	90,02	4,57	154	90,19	3,96	0,840	0,700 ^d

M: média; DP: desvio-padrão.

^a valor médio, desvio-padrão; ^b 1 criança sem informação de peso e estatura; ^c Teste t : $p<0,005$; ^d Teste de Mann-Whitney: $p<0,005$.

Tabela 3. Indicadores nutricionais iniciais (escore-Z) e mudança no estado nutricional (final vs inicial) em unidades de escore-Z, do grupo suplementado com Ferro (Fe) ($n=265$) e do grupo controle ($n=224$) de crianças matriculadas em creches públicas. São Paulo (SP), 1999-2003.

Indicador nutricional	Escore-Z inicial				Mudanças no estado nutricional	
	Suplementado Fe ^c		Controle		Suplementado Fe ^c	Controle
	n		n			
Peso/Estatura	264	0,249	224	0,181	0,06	0,12
Peso/Idade	264	-0,137	224	0,079 ^a	-0,14	0,09
Estatura/Idade	264	-0,451	224	0,050 ^a	-0,21 ^b	0,02

^a Teste t : $p<0,005$; ^b Teste t : $p<0,001$; ^c 1 criança sem informação de peso e estatura.

(inicial *versus* final), indicando que a população estudada apresentava deficiência de ferro¹⁶. Inicialmente os valores médios de hemoglobina foram similares entre os grupos etários ($p=0,355$), entretanto, após o período de tratamento, os níveis médios diferiram entre eles ($A < B < C$) apontando que as crianças nas faixas etárias maiores respondem melhor à terapia com ferro, com maior ganho nos valores de hemoglobina¹⁷. Tais achados incitam questionamentos sobre demais fatores que podem influenciar na resposta à suplementação com ferro em cada faixa etária, incluindo a melhor densidade de ferro na dieta de crianças mais velhas e a menor incidência de morbidade^{7,18} entretanto, tais determinantes não foram avaliados neste estudo.

Segundo a *World Health Organization*² a elevação de 1g/dL nos níveis de hemoglobina após 1 ou 2 meses de suplementação oral com ferro indica deficiência de ferro. Na população estudada, observou-se que 73% das crianças com resposta positiva elevaram, ao menos, 1g/dL seus níveis de hemoglobina. Além disso, sabe-se que a incorporação de ferro é inversamente proporcional ao estado de deficiência do organismo^{19,20}, assim é esperado que crianças com maior depleção, quando tratadas, apresentem incrementos maiores, devido a uma absorção aumentada do mineral, corroborando os resultados observados no grupo de crianças com hemoglobina inicial inferior a 9,5g/dL, no qual o incremento foi significativamente superior.

Não há dúvidas sobre os benefícios da suplementação com ferro, principalmente entre as populações deficientes, entretanto, as altas prevalências de deficiência persistem e diversos autores referem que os insucessos são, em parte, devido aos efeitos colaterais derivados do tratamento, seja pelas altas doses ingeridas ou por sua longa duração, que resultam em baixa aderência e esquecimento da administração do suplemento². No estudo de Szarfarc et al.²¹, os autores justificam a ineficácia do programa de suplementação principalmente pela desorganização dos serviços de saúde, especialmente em relação à puericultura, que não consegue motivar as mães de forma

suficiente para que valorizem o acompanhamento mensal no Centro de Saúde. Além da questão operacional, outro fator também identificado como limitante foi a recusa na administração freqüente do suplemento, pois apenas 30,8% ofereceram regularmente o ferro. Entre as justificativas para a interrupção da profilaxia, mais de 50% do grupo o fez por intercorrências gastrointestinais e intolerância ao medicamento utilizado, o sulfato ferroso.

No presente estudo não foram observados os efeitos colaterais comuns nas terapêuticas com ferro oral (diarréia, constipação intestinal, vômitos ou náuseas), o que contribuiu para a adesão total e a continuidade do tratamento, o que o diferencia claramente de outros estudos relatados na literatura nos quais as queixas e as intercorrências são apontadas como limitantes neste tipo de intervenção²¹. A elevada adesão, fator identificado na literatura como restritivo ao sucesso das terapêuticas com ferro, foi garantida com a administração na própria creche, como parte da rotina de cuidados diários já existente na instituição, podendo também se prolongar quando necessário, sem o risco de recusa na administração por parte dos pais ou responsáveis.

Durante o período de estudo observou-se ganho de peso e estatura nas crianças, o que era esperado pelo crescimento normal. Entretanto, verificou-se que a velocidade de crescimento em estatura foi significativamente maior no grupo suplementado com ferro, com crianças de idade superior a 12 meses, quando comparado ao grupo controle. Todavia, não se verificou o mesmo efeito da suplementação sobre o ganho de peso, que foi similar em ambos (suplementados com ferro e controle), independentemente do grupo etário. Cabe ressaltar que todas as crianças freqüentavam instituições públicas, com mesma rotina de cuidados, estimulação e alimentação.

O impacto da suplementação com ferro sobre o crescimento linear é um tema controverso na literatura. Estudos demonstram efeito positivo da suplementação com ferro sobre a velocidade de crescimento linear tanto de peso²²⁻²⁴ como de estatura^{22,25-27}, e também resultados inexpressivos

com a suplementação²⁸. Entretanto Bhandari et al.²⁹, em uma revisão da literatura, afirmam que a suplementação de um único micronutriente tem mínimo ou nenhum efeito sobre o crescimento linear e especificamente em relação ao ferro, o impacto da suplementação é mais observado em crianças anêmicas.

Como no presente estudo, Angeles et al.²⁵, Rosado²⁶ e Rivera et al.²⁷ também observaram maior ganho de estatura entre as crianças suplementadas, quando comparado ao controle, porém a população estudada por esses autores apresentava estado nutricional inicial indicativo de algum grau de déficit de estatura (estatura/idade menor que 1,3 escore-Z). Além disso, o suplemento oferecido continha outros micronutrientes, o que poderia colaborar para o aumento da taxa de crescimento linear, pois em populações desnutridas, deficiências concomitantes de zinco e vitamina A podem limitar a resposta à suplementação com ferro²⁸. Neste estudo o escore-Z inicial de estatura/idade apresentava-se dentro da normalidade, apesar de ser mais baixo entre as crianças suplementadas. Assim, pode-se afirmar que a suplementação com ferro teve um impacto positivo no ganho de estatura, pois o desempenho em unidades de escore-Z foi significativamente maior entre os suplementados, quando comparado ao controle.

Diversos autores afirmam que a suplementação com ferro pode resultar em um duplo efeito positivo, influenciando tanto os níveis de hemoglobina quanto a taxa de crescimento. Hipoteticamente, a redução da anorexia, frequentemente observada na anemia por deficiência de ferro, poderia melhorar o apetite³⁰ e a ingestão de alimentos. Outra hipótese relaciona a redução da morbidade nas populações suplementadas, com um efeito positivo sobre o crescimento²⁵, ou ainda que a normalização dos níveis de enzimas ferro dependentes poderia facilitar a utilização dos nutrientes para o crescimento²⁴, entretanto ainda não está claro como isto ocorre.

É inquestionável a eficácia da suplementação com ferro para crianças anêmicas. O tratamento diário com ferro quelato glicinato apresentou impacto significativo e positivo sobre os

níveis de hemoglobina nos grupos etários avaliados, com a vantagem de não provocar efeitos colaterais, indicando que este tipo de ferro é adequado para a suplementação em crianças na primeira infância. A maior velocidade de crescimento entre os suplementados indica que mesmo crianças com bom estado nutricional, caracterizado pelo escore-Z, podem se beneficiar da suplementação de ferro. Assim, é importante que se desenvolvam mais estudos prospectivos para avaliar o real papel da deficiência de nutrientes, e em particular do ferro, sobre o crescimento tanto de populações com deficiências nutricionais como entre aquelas aparentemente saudáveis, dando subsídios para ações efetivas de combate a este sério problema de saúde pública.

A G R A D E C I M E N T O S

Aos funcionários das creches, pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

C O L A B O R A D O R E S

L.C. RIBEIRO participou de todas as etapas do trabalho, desde a concepção da pesquisa, a coleta de dados até as análises e a elaboração final do manuscrito e D.M. SIGULEM contribuiu com a concepção da pesquisa, as análises e a elaboração final do manuscrito.

R E F E R Ê N C I A S

1. Demaeyer EM. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. Geneve: WHO; 1989.
2. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneve: WHO; 2001.
3. Sigulem DM, Tudisco ES, Goldemberg P, Athaide MMM, Vaisman E. Anemia ferropriva em crianças do município de São Paulo. Rev Saúde Pública. 1978; 12(2):168-78.
4. Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). Rev Saúde Pública. 2000; 34(Supl. 6):62-72.

5. Perez JL, Gonçalves BPB, Figueiroa FV, Barreto LL, Medeiros JJA, Perez EP, et al. Anemia em crianças menores de 3 anos: estudo em creches do Recife, PE. *Rev IMIP*. 1998; 12(1):19-24.
6. Brunken GS, Guimarães LV, Fisberg M. Anemia em crianças menores de 3 anos que freqüentam creches públicas em período integral. *J Pediatr (Rio Janeiro)* 2002; 78(1):50-6.
7. Almeida CAN, Ricco RG, Del Ciampo LA, Souza AM, Pinho AP, Oliveira JED. Fatores associados à anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares brasileiras. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 2004; 80(3):229-34.
8. Rivera FA, Walter TK. Efeito de la anemia ferropriva en la lactante sobre el desarrollo psicologico del escolar. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 1997; 73(Supl. 1):S49-S54.
9. United Nations Children's Fund. Preventing iron deficiency in women and children: background and consensus on key technical issues and resources for advocacy, planning and implementing national programmes. New York: Unicef; 1998. Technical Workshop Section 7.
10. Stekel A, editor. Iron nutrition in infancy and childhood. New York: Raven Press; 1984. Nestlé Nutrition Workshop Series, v.4.
11. Olivares MG, Pizarro FA, Pineda O, Name JJ, Hertrampf E, Walter T. Milk inhibits and acid favors ferrous bis-glycine chetate bioavailability in humans. *J Nutr*. 1997; 127(7):1407-11.
12. Fox TE, Eagles J, Fairweather-Tait JS. Bioavailability of iron glycine as a fortificant in infant foods. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(4):664-8.
13. Coplin M, Schuette S, Leitchmann G, Lashner B. Tolerability of iron: a comparison of bis-glycino iron II and ferrous sulfate. *Clin Ther*. 1991; 13(5): 606-12.
14. Layrisse M, García-Casal MN, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, et al. Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron bis-glycine chelate, phytates and polyphenols. *J Nutr*. 2000; 130(9):2195-9.
15. Organización Mundial de la Salud. Medición del cambio del estado nutricional: directrices para evaluar el efecto nutricional de programas de alimentación suplementaria destinados a grupos vulnerables. Ginebra: OMS; 1983.
16. Berger J, Dyck JL, Galan P, Aplogan A, Scheider D, Traissac P, et al. Effect of daily iron supplementation on iron status, cell-mediated immunity, and incidence of infections in 6-36 month old Togolese children. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54(1):29-35.
17. Devincenzi MU. Anemia ferropriva na primeira infância: intervenção com atenção primária à saúde em comunidades carentes [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1999.
18. Silva LSM, Giugliani ERJ, Aerts DRGC. Prevalência e determinantes de anemia em crianças de Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2001; 35(1): 66-73.
19. Morais MB, Suzuki HV, Machado NL, Fagundes Neto, U. Avaliação de um teste simples de absorção intestinal de ferro na deficiência de ferro. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 1992; 68(1/2):48-53.
20. Fomon SJ, Nelson SE, Ziegler EE. Retention of iron by infants. *Ann Rev Nutr*. 2000; 20(1):273-90.
21. Szarfarc SC, Berg G, Santos ALS, Souza SB, Monteiro CA. Prevenção de anemia no primeiro ano de vida em centros de saúde do município de Santo André, São Paulo. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 1996; 72(5): 329-34.
22. Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The effect of iron therapy on the growth of iron replete and iron-deplete children. *J Trop Pediatr*. 2003; 49(2):84-8.
23. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child*. 1986; 61(9):849-57.
24. Morais MB, Ferrari AA, Fisberg M. Effect of iron therapy on physical growth. *Rev Paul Med*. 1993; 111(6):439-44.
25. Angeles IT, Schultink WJ, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1993; 58(3):339-42.
26. Rosado JL. Separate and joints effects of micronutrients deficiencies on linear growth. *J Nutr*. 1999; 129(2):531S-3.
27. Rivera JA, González-Cossío T, Flores M, Romero M, Rivera M, Téllez-Rojo MM, et al. Multiple micronutrient supplementation increases the growth of Mexican infants. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74(5):657-63.
28. Rahrnan MM. Long term supplementation with iron does not enhance growth in malnourished Bangladeshi children. *J Nutr*. 1999; 129(7):1319-22.
29. Bhandari N, Bahl R, Tanela S. Effect of micronutrient supplementation on linear growth of children. *Br J Nutr*. 2001; 85(Suppl. 2):S131-7.
30. Topaloglu AK, Hallioglu O, Canim A, Duzovali O, Yilgor E. Lack of association between plasma leptin levels and appetite in children with iron deficiency. *Nutrition*. 2001; 17(7-8):657-9.

Recebido em: 15/5/2007
 Versão final reapresentada em: 8/1/2008
 Aprovado em: 28/5/2008