



Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 16/04/2023

Data de Aprovação: 07/07/2023

ARTIGO DE REVISÃO

Atualização das recomendações para o manejo da deficiência de ferro e anemia ferropriva em pediatria

Recommendations for the management of iron deficiency and iron deficiency anemia in pediatrics: an update

Sandra Regina Loggetto¹, Tulio Konstantyner², Joel Alves Lamounier³, Carlos Alberto Nogueira de Almeida⁴, Mauro Fisberg¹, Josefina Aparecida Pellegrini Braga⁵, Virginia Resende Silva Weffort⁶

Palavras-chave:

Pediatria,
Deficiências de ferro,
Anemia ferropriva.

Resumo

Identificar fatores de risco relacionados a maior prevalência de deficiência de ferro e anemia ferropriva em pediatria e propor estratégias para prevenção da deficiência/anemia ferropriva. Revisão de literatura realizada por 22 pessoas dos DC de nutriologia e hematologia da SBP. Os fatores de risco para o desenvolvimento de anemia ferropriva foram baixa reserva materna (gestante com anemia sem tratamento adequado, lactante sem suplementação de ferro adequada, intervalo curto entre as gestações, má nutrição), diminuição no fornecimento de ferro (clameamento do cordão umbilical antes de um minuto, vegetarianismo, consumo de leite de vaca integral), baixa reserva do recém-nascido (prematuridade, baixo peso) e má absorção de ferro (redução de acidez gástrica, síndrome de má absorção). Como estratégia para prevenção das repercussões da deficiência de ferro (alterações cognitivas, baixa estatura, infecções de repetição), recomendamos iniciar a profilaxia com ferro nas crianças nascidas a termo, independentemente do tipo de alimentação e com fatores de risco para anemia ferropriva, aos 90 dias de vida e, para aquelas sem fatores de risco, aos 180 dias de vida. O diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro deve ser feito com dosagem sérica de ferritina e proteína C reativa (para afastar infecção) e o diagnóstico de anemia ferropriva com a hematimetria acompanhada da contagem de reticulócitos. O pediatra deve estar atento para a importância da anemia ferropriva no Brasil e ter consciência da necessidade de prevenção da deficiência de ferro, principalmente no início da vida, evitando as consequências de longo prazo desta carência que repercutem no neurodesenvolvimento infantil.

¹ Instituto PENSI, Fundação José Luiz Egydio Setubal - Sabará Hospital Infantil. - São Paulo – São Paulo - Brasil.

² Escola Paulista de Medicina, Pediatria. Disciplina Nutrologia - São Paulo – São Paulo - Brasil.

³ Universidade Federal de São João del Rei, Pediatria - São João del-Rei - Minas Gerais - Brasil.

⁴ Universidade Federal de São Carlos, Pediatria - São Carlos – São Paulo - Brasil.

⁵ Escola Paulista de Medicina, Pediatria. Disciplina de Hematologia - São Paulo – São Paulo - Brasil.

⁶ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Pediatria - Uberaba – Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:

Virginia Resende Silva Weffort.

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Pediatria Av. Frei Paulino, s/n - Nossa Sra. da Abadia, Uberaba - MG, Brasil. CEP: 38025-440 E-mail: virginiaweffort@gmail.com



Keywords:

Pediatrics,
Iron deficiencies,
Anemia,
iron-deficiency.

Abstract

To identify risk factors related to a higher prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia and propose strategies for prevention. A literature review was conducted by 22 people from the scientific departments of nutrology and hematology at SBP. The risk factors for the development of iron deficiency anemia were low maternal reserve (pregnant woman with anemia without adequate treatment, breastfeeding woman without adequate iron supplementation, short interval between pregnancies, malnutrition), decrease in iron supply (umbilical cord clamping before one minute, vegetarianism, whole cows milk), newborn with low iron reserve (prematurity, low weight) and iron malabsorption (decreased gastric acidity, malabsorption syndrome). As a strategy to prevent the repercussions of iron deficiency (cognitive alterations, short stature, frequent infections), we recommend starting iron prophylaxis in full-term children, regardless of the type of diet, at 90 days of life; and for those with risk factors for iron deficiency anemia, at 180 days of life. The laboratory diagnosis of iron deficiency should be made with serum ferritin and CRP levels (to rule out infection) and the diagnosis of iron deficiency anemia with concomitant red blood cell count and reticulocyte. Pediatricians should be aware of the importance of iron deficiency anemia in Brazil and the need to prevent iron deficiency, especially at the beginning of life, avoiding the long-term consequences of this deficiency that have repercussions on child neurodevelopment.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera anemia quando a concentração da hemoglobina (Hb) está abaixo de dois desvios-padrão da Hb média da população da mesma idade, sexo e vivendo na mesma altitude. Desse modo, o valor normal da Hb é variável na população pediátrica, principalmente em função da idade^{1,2}. Os estudos populacionais utilizam os parâmetros da Hb utilizados pela OMS.

A deficiência de ferro e a anemia ferropriva na infância e adolescência permanecem como um problema de saúde pública no Brasil³⁻⁵. Revisão sistemática publicada em 2009 encontrou prevalência elevada (53%) de anemia ferropriva em crianças entre seis meses e cinco anos de idade, considerando como ponte de corte o valor de Hb = 11 g/dL³. Dados brasileiros mais recentes também demonstram elevadas taxas de prevalência de anemia na infância. No Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI), a prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos de idade foi de 10%, sendo de 18,9% naquelas entre 6 e 23 meses de vida e 5,6% entre 24 e 59 meses de idade⁵. A prevalência de anemia ferropriva foi de 3,6%, sendo mais elevada na região Norte (6,9%) e entre crianças com 6 a 23 meses de idade (8%)⁵. Uma metanálise com 134 artigos publicados entre 2007-2020 encontrou prevalência estimada de 33% de anemia em crianças brasileiras saudáveis e menores de sete anos⁴. Esses estudos ressaltam o elevado número de crianças expostas às consequências da deficiência de ferro no desenvolvimento físico, cognitivo, comportamental e imunológico. A maior prevalência de anemia ferropriva nos lactentes é preocupante porque é justamente nesse período em que se observa crescimento mais substancial do sistema nervoso central (SNC) e as sequelas da anemia e da deficiência de ferro podem ser mais relevantes e graves⁶⁻⁸.

O objetivo desta revisão foi identificar grupos e fatores de risco relacionados à maior prevalência de deficiência de ferro e de anemia ferropriva em pediatria, revisar as

repercussões da deficiência de ferro e da anemia ferropriva para a saúde e identificar estratégias de prevenção e de tratamento para a falta de ferro no organismo.

METODOLOGIA

Um grupo composto por 22 pediatras brasileiros, especialistas em anemia por deficiência de ferro em pediatria, membros do Departamento Científico de Hematologia e Hemoterapia (8 titulares e 3 participantes) e de Nutrologia (8 titulares e 3 participantes) da gestão 2019-2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) uniram-se para trabalhar no atendimento dos objetivos propostos.

O processo se estabeleceu em três etapas com início em dezembro de 2020. Na primeira, o grupo avaliou o conteúdo do “Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica!”, publicado em 2018 pela SBP. Posteriormente, foram definidos pontos essenciais para revisão, como definições, critérios diagnósticos e estratégias de tratamento e prevenção da anemia ferropriva. Para as buscas das informações atualizadas, os integrantes do grupo realizaram individualmente revisões da literatura nas bases de dados sugeridas: Medline, Scopus, Embase, Web of Science, LILACS e SciELO. Na segunda etapa, ocorreram sete reuniões *on-line* e sucessivas para discussão de cada assunto levantado pelos integrantes, de acordo com as buscas individuais. Diferenças entre os artigos científicos foram consideradas e a busca pelo consenso foi o objetivo principal. Cada tópico foi estudado e avaliado em conjunto. Formas de expressar as ideias foram acordadas após considerações levantadas pelo grupo. Todos os integrantes tiveram o mesmo direito e valor de palavra nos encontros virtuais para a elaboração do texto final, que fundamentalmente teve a evidência científica como base de apoio. Para os pontos que ainda havia lacunas no conhecimento, foram consideradas as recomendações e protocolos institucionais brasileiros e internacionais, as opiniões e experiências dos participantes e a busca de um direcionamento único e consensual. Após os 9 meses que

incluíram os encontros virtuais e a troca de *e-mails* com ponderações e ideias, ocorreu a etapa final. A última reunião foi realizada em setembro de 2021, o que possibilitou o encerramento das discussões e a organização da estrutura textual final com a aprovação unânime de todo o grupo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Grupos e fatores de risco para a deficiência de ferro

A prevalência de anemia na gravidez é de aproximadamente 40%, mais de 50% das quais por deficiência de ferro⁹. As necessidades de ferro durante a gestação são seis vezes maiores, exigindo o uso das reservas maternas e suplementação medicamentosa para o adequado desenvolvimento do feto. Observou-se que a anemia ferropriva materna exerceu influência sobre os valores de Hb do lactente aos seis meses de vida, mesmo naqueles em aleitamento materno exclusivo^{9,10}. A anemia materna está associada com redução do peso da criança ao nascer e com aumento do risco de mortalidade materna. Filhos de mães com anemia podem ser mais propensos a terem deficiência de ferro e anemia no início da vida¹⁰.

Os recém-nascidos (RN) de baixo peso ao nascer e os prematuros têm maior risco de deficiência de ferro pela ausência dos depósitos endógenos de ferro, mas também aqueles nascidos a termo e com peso adequado, com ingestão inadequada do ferro, devido à elevada demanda metabólica ou enfermidade, ou absorção inadequada ou perda excessiva do ferro. Assim, os estoques de ferro na criança aos 4-6 meses de idade podem não ser suficientes para as suas necessidades nutricionais^{1,11}.

A anemia ferropriva nos menores de dois anos de idade e nos adolescentes ocorre pela elevada necessidade metabólica para o rápido crescimento e desenvolvimento, associada à alimentação pobre em ferro¹². Outro fator de risco nas meninas adolescentes é a perda menstrual^{2,13}. Para os lactentes, o risco de anemia ferropriva aumenta quando moram com uma ou mais crianças menores de cinco anos de idade, com a introdução de frutas e vegetais na alimentação complementar após os oito meses de idade, desnutrição, deficiência de vitamina A e de ácido fólico, sinais de processo inflamatório e internação prévia¹⁴. A vulnerabilidade socioeconômica, provavelmente em decorrência da alimentação inadequada e condições sanitárias precárias^{15,16}, bem como a obesidade também estão associadas à maior prevalência da anemia ferropriva^{17,18}.

O uso do leite de vaca *in natura*, não modificado, em pó ou líquido, antes dos 12 meses de vida, pode ser fator de risco para deficiência de ferro^{19,20}. E, especialmente no Brasil, conforme demonstrado em estudo recente, a presença de ferro de baixa biodisponibilidade na alimentação configura-se em fator de risco importante²¹.

No Quadro 1, estão descritos os principais fatores de risco e as suas causas para a anemia ferropriva em crianças e adolescentes^{2,10,11,13,18,19,22,23}.

Repercussões da deficiência de ferro e da anemia ferropriva para a saúde

A deficiência de ferro indica o estado de balanço de ferro negativo, ou seja, quando a reserva de ferro não consegue suprir a demanda necessária do organismo para garantir a função respiratória (síntese de Hb), o funcionamento do sistema imune, o crescimento e o desenvolvimento²². Nos casos em que a deficiência de ferro está associada à anemia, temos a anemia ferropriva que afeta grupos em idade de crescimento e compromete o desenvolvimento cerebral²⁴.

Os primeiros mil dias de vida (da concepção até dois anos de idade) são considerados um período crítico para o crescimento e o desenvolvimento porque ocorre aumento da susceptibilidade às deficiências nutricionais, podendo comprometer o SNC²⁵. Além de ser fundamental para a produção da Hb, o ferro é um dos principais nutrientes essenciais para a mielinização e para a formação estrutural e funcional das vias neurotransmissoras. Além disso, participa do metabolismo energético do hipocampo e do crescimento da rede neuronal^{2,23}.

Desde o período pré-natal, a deficiência de ferro tem repercussões importantes e deletérias de longo prazo no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, de linguagem e capacidades psicoemocionais e motoras das crianças^{6,7}, sendo que o possível impacto negativo pode permanecer por décadas mesmo após o tratamento precoce, especialmente em crianças pouco estimuladas ou de baixo nível social e econômico^{7,26,27}.

A carência de ferro na infância também predispõe a cáries dentárias, menor discriminação e identificação de odores, alterações na imunidade não específica, modificações do paladar e apetite, resposta alterada ao estresse metabólico e alteração no desenvolvimento audiovisual²⁸⁻³⁰.

Ações de prevenção da anemia ferropriva

Ações para prevenção da anemia ferropriva preveem o aleitamento materno exclusivo até seis meses de vida e complementado até dois anos de idade, associado ao acesso universal à alimentação adequada pela mãe durante a gestação e a lactação e pelo lactente, aumentando o consumo de alimentos fontes de ferro e de alimentos que aumentam a biodisponibilidade e a absorção do ferro quando da introdução de alimentos complementares^{2,11}.

Outras ações preventivas da anemia ferropriva incluem tempo de clameamento do cordão umbilical entre 1-3 minutos, orientações adequadas para alimentação complementar do lactente e uso adequado de fórmulas infantis, orientações nutricionais adequadas para famílias com rotinas alimentares específicas, como o vegetarianismo

Quadro 1. Fatores de risco e as suas causas para a anemia ferropriva em crianças e adolescentes.

Fator de Risco	Causa Associada
Baixa reserva materna	Gestações múltiplas Pouco intervalo entre as gestações Dieta materna deficiente em ferro Perdas sanguíneas Não suplementação de ferro na gravidez
Aumento da demanda metabólica	Prematuridade Lactentes Meninas com grandes perdas menstruais Atletas de competição
Diminuição do fornecimento	Clampeamento do cordão umbilical antes de um minuto devida Aleitamento materno exclusivo prolongado Alimentação complementar com alimentos pobres em ferro ou de baixa biodisponibilidade Consumo de leite de vaca antes de um ano de vida Consumo de fórmula infantil com baixo teor de ferro ou quantidade insuficiente da fórmula infantil Dietas vegetarianas sem orientação de médico/nutricionista
Perda sanguínea	Traumática ou cirúrgica Hemorragia gastrointestinal: doença inflamatória intestinal, polipose colônica, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , verminose (estrongiloides, necator, ancilostoma), enteropatia/colitesalérgicas, esquistossomose Hemorragia ginecológica: menorragia, dispositivos intrauterinos Hemorragia urológica: esquistossomose, glomerulonefrite, trauma renal Hemorragia pulmonar: tuberculose, má-formação pulmonar, hemossiderose pulmonar idiopática, síndrome de Goodpasture Discrasias sanguíneas Malária COVID-19
Má absorção do ferro	Síndromes de má-absorção: doença celíaca, doença inflamatória intestinal Gastrite atrófica Cirurgia gástrica Redução da acidez gástrica: antiácidos, bloqueadores H ₂ , inibidores de bomba de prótons Anemia ferropriva refratária ao ferro Obesidade
Baixa adesão à suplementação profilática com ferro medicamentoso	

ou famílias cujas crianças fazem todas as refeições na escola, reforço da consulta pediátrica durante o pré-natal³¹, estímulo aos testes de triagem neonatal para análise de outras causas de anemia¹¹. Outra estratégia protetora contra a deficiência de ferro e o desenvolvimento da anemia ferropriva é não utilizar o leite de vaca *in natura*, não fortificado, em pó ou líquido antes dos 12 meses, limitando seu consumo em 500 mL/dia após os 12 meses^{19,20}.

Importante lembrar que no RN a termo e com peso adequado, 80% do ferro é acumulado durante o terceiro trimestre da gravidez. Assim, crianças prematuras e de baixo peso nascem com menor reserva de ferro. Condições maternas como anemia, hipertensão arterial com comprometimento do crescimento intrauterino e diabetes melito podem levar a um baixo estoque de ferro tanto nos RN a termo quanto nos prematuros^{2,32}. A suplementação profilática de ferro em doses adequadas na gestante e na lactante é suficiente para elevar a Hb e o estoque de ferro no feto e no lactente, reduzindo, assim, o risco de anemia na criança entre quatro e 23 meses³³. Anemia materna favorece anemia no lactente aos seis meses de vida, mesmo em aleitamento materno exclusivo^{34,35}.

Os RN a termo geralmente têm estoques de ferro suficientes até quatro a seis meses de idade². Portanto, o aleitamento materno exclusivo protege os lactentes da deficiência de ferro e da anemia ferropriva nos primeiros quatro meses de vida. Após essa idade, de acordo com a literatura, observa-se aumento nas taxas de anemia e deficiência de ferro, somando-se a evidências que sustentam o monitoramento dos níveis de ferro em crianças amamentadas exclusivamente, com maiores ganhos de peso a partir dos quatro meses de idade³⁴. A suplementação de ferro também melhora a acuidade visual e os Índices de Desenvolvimento Psicomotor (Escala de Bayley) aos 13 meses. A Academia Americana de Pediatria recomenda que tanto os bebês a termo em aleitamento materno exclusivo quanto aqueles que não estão em aleitamento materno exclusivo, devem receber suplementação de ferro na dose de 1mg de ferro elementar/kg/dia a partir dos quatro meses de vida³². No Brasil, a Resolução - RDC nº 150, de 13 de abril de 2017, define como política pública para prevenção da anemia ferropriva a obrigatoriedade da suplementação de ferro para gestantes, lactantes e lactentes, e a fortificação de alimentos (farinhas de trigo e milho)³⁶.

Profilaxia medicamentosa da deficiência de ferro

Segundo orientação da OMS, para regiões com prevalência de anemia ferropriva superior a 40%, a dose de suplementação profilática com ferro elementar deve ser ajustada à faixa etária. Assim, a OMS recomenda a dose de 10–12,5mg de ferro elementar/dia para crianças entre 6 e 23 meses e de 30mg/dia para crianças entre 24 a 59 meses^{2,11}. Para gestantes, a recomendação profilática é de 40 mg/dia de ferro elementar para mulheres não anêmicas e 60-120 mg/dia para gestantes com anemia, por no mínimo 60 dias³⁷.

A) Recém-nascidos a termo

A idade de início da profilaxia medicamentosa da deficiência de ferro deve ser, conforme o histórico do lactente, aos 90 ou 180 dias de vida e tem como base as seguintes evidências da literatura:

- Condições maternas como anemia, hipertensão arterial com comprometimento do crescimento intrauterino e diabetes melito podem levar à diminuição das reservas de ferro também nos RN a termo³².

- Iniciar a suplementação de ferro antes da diminuição do estoque de ferro, uma vez que o aleitamento materno exclusivo protege os lactentes da deficiência de ferro e da anemia ferropriva nos primeiros 90 dias de vida³⁴ e os RN a termo têm estoques de ferro suficientes até quatro a seis meses de idade^{11,32}.

- A suplementação de ferro em crianças entre um e seis meses de idade em aleitamento materno exclusivo resulta em Hb maior aos seis meses de idade quando comparado aos lactentes que não receberam ferro profilático³².

- A quantidade de ferro na fórmula infantil padrão para lactentes a termo é de 12mg/L. Assim, com base em uma ingestão diária padrão de 150mL/kg de leite, os RN recebem 1,8–2,2mg/kg/dia de ferro de baixa biodisponibilidade³².

- Como o desenvolvimento do SNC ocorre de forma substancial nos lactentes, as possíveis sequelas da anemia por deficiência de ferro são mais graves^{8,38-40}, e é dever do pediatra garantir o adequado desenvolvimento neurológico de seus pacientes. Uma vez instalado, o comprometimento cognitivo decorrente da falta de ferro pode não reverter com a reposição de ferro^{11,32}.

B) Recém-nascidos prematuros

A suplementação profilática de ferro em RN prematuros deve ser iniciada aos 30 dias de vida e mantida pelo menos até completar dois anos de idade, com base nos seguintes fatos:

- O depósito de ferro ocorre no terceiro trimestre de gestação³².

- Existe alta demanda de ferro para o crescimento pós-natal⁴¹.

- Cerca de 25–85% dos RN prematuros desenvolvem deficiência de ferro, com ou sem anemia⁴².

- As concentrações de ferro sérico e de ferritina sérica do cordão umbilical são menores nos prematuros quando comparados aos RN a termo⁴³.

- A quantidade de ferro na fórmula infantil padrão para lactentes prematuros é de 14,6mg/L. Mesmo recebendo fórmula enriquecida com ferro, até 14% evoluem com deficiência de ferro no primeiro ano de vida³².

A sobrevivência dos RN prematuros de muito baixo peso ao nascer aumentou graças aos avanços da neonatologia, incluindo a terapia com transfusão de concentrado de hemácias que, mesmo com indicação restritiva, pode levar à sobrecarga hepática de ferro leve a moderada⁴¹. Não há diretrizes específicas com relação à suplementação de ferro em bebês prematuros com aumento da ferritina sérica. Nossa recomendação é que a avaliação com ferro, ferritina e índice de saturação da transferrina seja feita logo após a alta e, posteriormente, conforme a necessidade. Na dúvida, pode ser encaminhado para o hematologista pediatra.

C) Análise da literatura

Considerando-se a literatura pesquisada, nos lactentes em aleitamento materno exclusivo, sem fatores de risco para deficiência de ferro, pode-se recomendar suplementação profilática com ferro a partir dos 180 dias de vida até o final do segundo ano (Quadro 2, Figura 1). No entanto, se houver fatores de risco, a suplementação profilática com ferro inicia-se aos 90 dias, independentemente do tipo da alimentação (Quadro 3, Figura 1). Lembrando que após os dois anos de idade é importante acompanhar a alimentação como parte da prevenção da anemia carencial ferropriva.

Diagnóstico clínico e laboratorial da deficiência de ferro com ou sem anemia

A deficiência de ferro ocorre em três estágios evolutivos. No primeiro ocorre depleção dos estoques de ferro (ferritina), com diminuição dos depósitos de ferro no organismo (fígado, baço e medula óssea). No segundo estágio (deficiência de ferro sem anemia), as reservas de ferro são esgotadas, mas o paciente ainda não manifesta a anemia. No terceiro estágio (anemia ferropriva), após um longo período de deficiência de ferro, ocorre queda na síntese de Hb com consequente anemia microcítica e hipocromica⁴⁵.

As manifestações clínicas da deficiência de ferro ocorrem nos três estágios da doença. Porém, é na anemia ferropriva que as repercussões clínicas como palidez, apatia, cansaço e irritabilidade são mais frequentes^{2,46}. Para evitar as complicações causadas pela deficiência crônica do ferro, devemos prevenir a sua falta nas crianças. Exames laboratoriais específicos oferecem diagnóstico para cada um dos três estágios da deficiência de ferro (Quadro 4)^{2,47-49}. A ferritina sérica deve ser avaliada em função da presença ou não de infecção e/ou inflamação para definir deficiência de ferro (Quadro 5)⁵⁰.

Quadro 2. Recomendação de suplementação medicamentosa profilática de ferro em lactentes SEM fator de risco para deficiência de ferro.

Lactentes SEM fator de risco	
Situação	Recomendação
Recém-nascidos a termo, peso adequado para a idade gestacional, em aleitamento materno exclusivo até o 6º mês	1mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando aos 180 dias de vida até o 24º mês de vida.

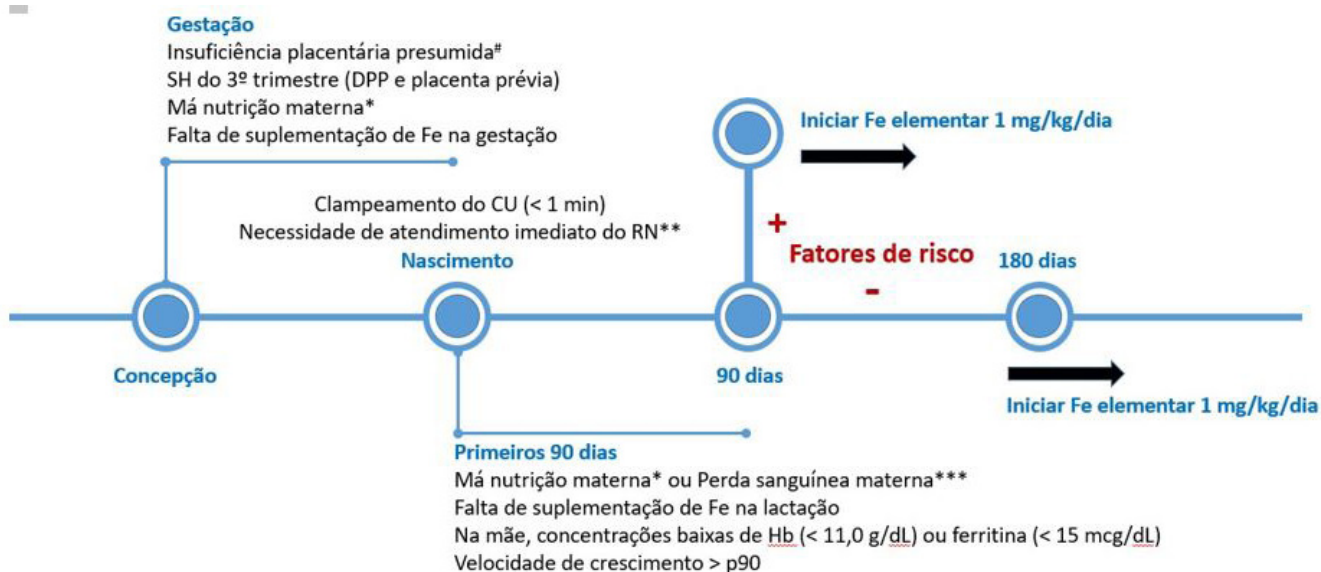


Figura 1. Infográfico: Idade de início de suplementação de ferro medicamentoso para lactentes em amamentação exclusiva, nascidos a termo e com peso adequado ($\geq 2.500g$), de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco para deficiência de ferro.

Quadro 3. Recomendação de suplementação medicamentosa profilática de ferro em lactentes COM fator de risco para deficiência de ferro.

Lactentes COM fator de risco	
Situação	Recomendação
Recém-nascidos a termo, peso adequado para a idade gestacional, em aleitamento materno exclusivo	1mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando aos 90 dias de vida até o 24º mês de vida.
Recém-nascidos a termo, peso adequado para a idade gestacional, independentemente do tipo de alimentação	1mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando aos 90 dias de vida até o 24º mês
Recém-nascidos a termo com peso inferior a 2.500 g.	2mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando com 30 dias de vida , durante um ano. Após esse prazo, 1mg/kg/dia mais um ano
Recém-nascidos pré-termo com peso superior a 1.500g	2mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando com 30 dias de vida , durante um ano. Após esse prazo, 1mg/kg/dia mais um ano
Recém-nascidos pré-termo com peso entre 1.500 e 1.000 g	3mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando com 30 dias de vida , durante um ano. Após esse prazo, 1mg/kg/dia mais um ano
Recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.000 g	4mg de ferro elementar/kg/dia , iniciando com 30 dias de vida , durante um ano. Após esse prazo, 1mg/kg/dia mais um ano
Recém-nascidos pré-termo que receberam mais de 100 mL de Devo	Devem ser avaliados individualmente, pois podem não necessitar de suplementação de ferro com 30 dias de vida, mas sim posteriormente

Em pediatria, o valor normal da Hb e o valor de Hb considerado como anemia variam com a faixa etária^{51,52}. A avaliação dos reticulócitos (células vermelhas imaturas sem núcleo) também auxilia no diagnóstico e a contagem absoluta de reticulócitos realizada por citometria de fluxo é mais exata do que a contagem manual (valor normal 0,5-1,5%).

Reticulocitose sugere hemólise (aumento da eritropoese) e reticulocitopenia sugere hipoplasia/aplasia de medula óssea (falha de produção). A eritropoese na deficiência de ferro ainda pode ser avaliada pelo volume reticulocitário médio e pela fração de reticulócitos imaturos⁵³. O conteúdo de Hb dos reticulócitos (CHR) fornece de forma indireta o ferro disponível

Quadro 4. Avaliação laboratorial dos diferentes estágios da deficiência de ferro e valores de corte da ferritina sérica para definir deficiência de ferro em indivíduos aparentemente saudáveis e não-saudáveis, por faixa etária.

	Depleção dos estoques	Deficiência de ferro	Anemia ferropriva
Morfologia da hemácia (VCM,HCM, RDW)	Normal	Normal	↓ VCM* (microcitose) ↓ HCM* (hipocromia) ↑ RDW
Ferritina	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Ferro sérico	Normal	Diminuído	Diminuído
TIBC	Normal	Aumentada	Aumentada
Índice de saturação da transferrina**	Normal	Diminuída	Diminuída

Legenda: HCM, hemoglobina corpuscular média; RDW, *red cell distribution width* (medida da anisocitose); TIBC, capacidade total de ligação do ferro; VCM, volume corpuscular médio; * Variam com a idade; ** Cálculo do índice de saturação da transferrina = (Ferro/TIBC) x 100.

Quadro 5. Valores de ferritina conforme a idade e a presença ou não de infecção.

Idade	Ferritina sérica (mcg/dL)	
	Saudáveis	Com infecção ou inflamação
0-23 meses	<12	<30
24-59 meses	<12	<30
5 a <10 anos	<15	<70
10 a <20 anos	<15	<70

para a produção dos eritrócitos na medula óssea e, portanto, sua diminuição é um forte indicador de deficiência de ferro⁵⁴. Na Tabela 1 estão discriminados os valores da média e do limite inferior da normalidade para Hb, hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de acordo com a idade e o sexo, e na Tabela 2 os valores automatizados para contagem de reticulócitos, fração de reticulócitos imaturos e volume reticulocitário médio.

A deficiência de ferro deve ser avaliada com pelo menos dois parâmetros além da Hb⁴⁹. A OMS avalia o estado do ferro nas populações com Hb e ferritina sérica e/ou receptor da transferrina². A Academia Americana de Pediatria recomenda investigar deficiência de ferro a partir de 12 meses de vida ou, nas crianças de risco para deficiência de ferro, a qualquer momento, sendo o diagnóstico feito com Hb, ferritina sérica e proteína C-reativa (PCR) ou CHr³².

Na necessidade de diagnóstico diferencial ou quando não houver resposta ao tratamento com ferro, outros exames devem ser avaliados. Com o teste do pezinho (triagem neonatal) é possível descartar doença falciforme e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Vale ressaltar que a talassemia menor, diagnóstico diferencial da anemia ferropriva, não é identificada na triagem neonatal e necessita da eletroforese de hemoglobina para o seu diagnóstico. Outras causas de anemia hipocrômica microcítica nas crianças são anemia da infecção/inflamação, deficiência de cobre, anemia sideroblástica e anemia ferropriva refratária ao ferro (IRIDA, *iron refractory iron deficiency anemia*). Para o diagnóstico da anemia deve-se usar o valor de referência dos parâmetros do hemograma para cada idade (Tabela 1). Uma vez definido o

diagnóstico de deficiência de ferro ou de anemia ferropriva, o tratamento deve ser imediato, com o melhor sal disponível, controle adequado e pelo tempo necessário.

A) Análise da literatura

Considerando-se a literatura pesquisada, deve-se realizar a investigação laboratorial da deficiência de ferro com ou sem anemia com 12 meses de vida, uma vez que a partir do 6º mês as reservas de ferro já se esgotaram e passam a depender da oferta alimentar e da suplementação profilática, que nem sempre são adequadas. Nas crianças de risco para deficiência de ferro (Quadro 6), a investigação deve ser feita no 4º mês de vida. As crianças devem ser constantemente monitoradas para possíveis causas de deficiência de ferro, especialmente se não fazem a profilaxia adequada com ferro, se tem infecções de repetição, se estão irritadas ou se dormem muito.

No Quadro 6, estão as situações de risco que podem predispor o lactente a apresentar deficiência de ferro⁴⁴.

Para otimizar o custo e a necessidade de padronização dos exames diagnósticos para a identificação da deficiência de ferro sem anemia, onde a Hb é normal, pelo menos os seguintes exames são necessários:

1. Hemograma: avaliação da Hb, índices hematimétricos (VCM, HCM, RDW) e morfologia dos glóbulos vermelhos. Na anemia ferropriva observam-se hemácias hipocrômicas (HCM diminuído) e microcíticas (VCM diminuído), anisocromia (variação na quantidade de palidez no centro dos glóbulos vermelhos), anisocitose (variação no tamanho dos glóbulos vermelhos), eliptócitos (glóbulos vermelhos com forma ovalada), hemácias em alvo (zona de palidez no centro

Tabela 1. Valores da média e do limite inferior da normalidade para Hb, Ht, VCM e CHCM de acordo com a idade e o sexo.

Idade	Hb (g/dL)		Ht (%)		VCM (fL)		CHCM (g/dL)	
	Média	-2DP	Média	-2DP	Média	-2DP	Média	-2DP
RNT	18,0	15,0	58	45	108	98	33	30
1 semana	17,0	13,5	54	42	107	88	33	28
2 semanas	16,0	12,5	52	39	105	86	33	28
1 mês	14,0	10,0	43	31	104	85	33	29
2 meses	11,5	9,0	35	28	96	77	33	29
3 a 6 meses	11,5	9,5	35	29	91	74	33	30
6 a 24 meses	12,0	10,5	36	33	78	70	33	30
2 a 6 anos	12,5	11,5	37	34	81	75	34	31
6 a 12 anos	13,5	11,5	40	35	86	77	34	31
12 a 18 anos	14,0	12,0	41	36	90	78	34	31
Feminino								
Masculino	14,5	13,0	43	37	88	78	34	31
18 a 49 anos	14,0	12,0	42	37	90	80	34	31
Feminino								
Masculino	16,0	13,0	47	40	90	80	34	31

Legenda: RNT: recém-nascido a termo; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; DP: desvio-padrão.

Fonte: adaptada de Orkin et al. (2008)⁵¹, Barone (2006)⁵², Bain (2016)⁵³.

Tabela 2. Valores automatizados para contagem de reticulócitos, fração de reticulócitos imaturos e volume reticulocitário médio.

Instrumento	Reticulócitos (por mm ³)	Fração de reticulócitos imaturos (%)	Volume reticulocitário médio (fL)
Cell-Dyn 4000	28.000-119.000	0,20-0,40	---
Sysmex XE-2100	27.000-99.000	0,02-0,11	---
Advia 120	33.000-104.000	0,06-0,20	100-114
ABX Pentra 120	30.000-105.000	0,09-0,17	91-111
Coulter LH 750	18.000-114.000	0,22-0,40	98-120

Fonte: adaptada de Bain (2016)⁵³.

Quadro 6. Lactentes em risco para deficiência de ferro.

Prematuros <37 semanas

Baixo peso ao nascer

Gestante com anemia ferropriva ou sem suplementação de ferro durante a gestação

Lactante com anemia ferropriva ou sem suplementação de ferro durante a lactação

Aleitamento materno exclusivo por mais de seis meses de idade

Aleitamento materno exclusivo por mais de quatro meses de idade sem profilaxia com ferro

Interrupção do aleitamento materno e em uso de leite de vaca integral ou alimentos complementares não fortificados com ferro ou sem alimentos ricos em ferro

Crescimento deficiente e nutrição inadequada, geralmente em bebês com necessidades especiais de saúde ou baixo nível socioeconômico

Exposição ao chumbo

do glóbulo vermelho), pontilhado basófilo (ribossomos agregados) e corpúsculos de Howell-Jolly (restos de núcleo) na forma grave⁵¹.

2. Ferritina sérica: seu uso como marcador da fase de depleção dos estoques é essencial porque a intervenção nesta fase pode prevenir os déficits cognitivos.

3. Proteína C-reativa: para identificar processo infeccioso, uma vez que a ferritina é uma proteína inflamatória inespecífica.

Se houver necessidade de maior investigação da causa da anemia, o paciente deve ser encaminhado para o médico hematologista pediatra.

Tratamento da anemia ferropriva

O planejamento do tratamento da anemia ferropriva deve ser pautado na confirmação diagnóstica e da etiologia da anemia, seguida pela correção da causa primária e uso do ferro oral (dose de 3 a 6mg de ferro elementar/kg/dia), fracionado ou em dose única, antes das refeições, por seis meses. Em pacientes desnutridos graves, a dose do ferro oral deve ser de 3mg de ferro elementar/kg/dia⁵⁵. A adição de vitamina C, através de suplementos ou oferta de suco, pode aumentar a absorção do ferro, nos casos de usar o sal ferroso ou outros sais de ferro^{47,56}. O controle do tratamento deve ser realizado com hemograma após 30-45 dias do início do tratamento, quando se espera aumento da Hb em pelo menos 1,0g/dL⁵⁷. Caso não ocorra esse aumento da Hb, deve-se identificar a causa da não resposta. A confirmação do sucesso terapêutico se dará com a normalização da Hb, do VCM, do HCM e da ferritina sérica, cuja dosagem deve ser realizada ao final do 6º mês de tratamento para garantir que a reposição dos estoques de ferro tenha ocorrido⁵⁸.

É importante lembrar que a dose de ferro depende do sal utilizado no tratamento. Assim, o cálculo da dose do ferro elementar não é igual para os diferentes compostos de ferro disponíveis comercialmente. A sua escolha deve levar em consideração os padrões de absorção de cada sal, o grau de resposta em relação ao tempo de tratamento e a menor ocorrência de eventos adversos (EA). Sugere-se o uso de sais quelatos-bisglicinatos ou ferro polimaltosado, tanto para o tratamento da anemia ferropriva quanto nos programas de suplementação profilática, com o objetivo de reduzir os EA do ferro que causam a baixa adesão ao programa. Na falta de acesso aos sais férricos, o sulfato ferroso é a medicação de escolha, com monitoramento da adesão ao programa devido à alta porcentagem de EA, mesmo em doses baixas.

Portanto, ao prescrever a dose profilática ou terapêutica do ferro, deve-se conferir na bula da medicação escolhida qual é a quantidade em mg de ferro elementar e o equivalente em gotas ou mL para que o cálculo da dose seja correto. O sulfato ferroso disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) varia muito na concentração de ferro. Como exemplo, o frasco comprado pode ter em 1 gota 0,56mg de ferro elementar e, em outra compra, o frasco pode ter 0,90mg de ferro elementar em 1 gota.

O ferro não deve ser prescrito na vigência de infecção porque sua absorção intestinal fica diminuída. Caso o paciente esteja internado, deve-se lembrar de prescrever o ferro na alta.

A orientação para os pais e o correto manejo dos EA do ferro são fundamentais para a adesão ao tratamento. Os principais EA do sulfato ferroso são náusea, pirose, epigastria, diarreia, constipação e manchas nos dentes. Como estratégias para melhorar a adesão ao tratamento, caso o paciente tenha EA, temos⁵⁸:

- Fracionar a dose total diária recomendada em duas ou três tomadas;
- Administrar a medicação durante ou após as refeições, lembrando que nessa situação o tratamento será por tempo maior porque a absorção do ferro é menor;

- Iniciar a terapia com dose menor que a preconizada, aumentando gradativamente conforme a tolerância do paciente e
- Trocar a medicação por outra base de ferro.

A) Anemia Ferropriva sem resposta ao tratamento

Na falta da resposta esperada ao tratamento da anemia ferropriva, deve-se avaliar a correta adesão ao tratamento (administração correta da medicação, aceitação da medicação pelo paciente, falta de adesão pelos EA como fezes e/ou dentes escuros e/ou dor abdominal) antes de mudar a medicação. Além do tratamento com ferro via oral, a reposição de ferro de forma intravenosa é recomendada em casos excepcionais, como na hospitalização por anemia grave após falha terapêutica do tratamento oral, necessidade de reposição de ferro por perdas sanguíneas, doenças inflamatórias intestinais, quimioterapia ou diálise ou após cirurgias gástricas com acometimento do intestino delgado, devendo sempre ser solicitada avaliação do hematologista pediatra experiente⁵⁵.

CONCLUSÃO

O pediatra deve estar atento para a importância da anemia ferropriva no Brasil, o que requer maior cuidado com as crianças para prevenir a deficiência de ferro, principalmente em fases iniciais da vida. Desse modo, evitamos consequências de longo prazo dessa carência, com repercussões negativas no neurodesenvolvimento infantil. Os pais devem ser conscientizados sobre a importância da profilaxia e do tratamento adequado da carência nutricional do ferro. Ações desenvolvidas na puericultura devem ser incentivadas para reduzir os elevados índices de prevalência da anemia e da deficiência de ferro na infância. Dessa forma, justifica-se o lema: ANEMIA FERROPRIVA, MAIS DO QUE UMA DOENÇA, UMA URGÊNCIA MÉDICA...

Participantes da discussão que elaboraram o Consenso

Anemia Ferropriva: Membros dos Departamentos Científicos de Hematologia e Hemoterapia e de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria gestão 2019/2021: Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida, Cecília Fernandes Lorea, Clarissa Ferreira Dametto, Elza Daniel de Mello, Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira, Hércio de Sousa Maranhão, Isa Menezes Lyra, Joel Alves Lamounier, Josefina Aparecida Pellegrini Braga, Junaura Rocha Barretto, Liane Esteves Daudt, Lisandro Lima Ribeiro, Mauro Fisberg, Mônica de Araújo Moretzsohn, Mônica Lisboa Chang Wayhs, Pablo Santiago, Paulo Ivo Cortez de Araújo, Paulo José Medeiros de Souza Costa, Rosana Cipolotti, Sandra Regina Loggetto Tulio Konstantinyer, Virginia Resende Silva Weffort.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011.
2. World Health Organization (WHO). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: WHO; 2017.

3. Jordão RE, Bernardi JLD, Barros Filho AA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr.* 2009;27(1):90-8.
4. Nogueira-de-Almeida CA, Ued FDV, Del Ciampo LA, Martinez EZ, Ferraz IS, Contini AA, et al. Prevalence of childhood anaemia in Brazil: still a serious health problem: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2021;24(18):6450-65.
5. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Prevalência de anemia e deficiência de vitamina A entre crianças brasileiras de 6 a 59 meses. Rio de Janeiro: UFRJ; 2020.
6. Jauregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2087-95.
7. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(11):1108-13.
8. Mattiello V, Schmutz M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R, Group SPHW. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr.* 2020;179(4):527-45.
9. Montenegro CAB, Santos FC, Rezende-Filho J. Anemia e gravidez. *Rev HUPE.* 2015;14(2):29-33.
10. Marques RF, Taddei JA, Konstantyner T, Marques AC, Braga JA. Correlation between hemoglobin levels of mothers and children on exclusive breastfeeding in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(5):479-85.
11. World Health Organization (WHO). Guideline: Daily iron supplementation in infants and children 2016. Geneva: WHO; 2016; [access in 2022 Nov 13]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204712/9789241549523_eng.pdf.
12. Nogueira-de-Almeida CA, Ricco RG, Del Ciampo LA, de Souza AM, Dutra-de-Oliveira JE. Growth and hematological studies on Brazilian children of low socioeconomic level. *Arch Latinoam Nutr.* 2001;51(3):230-5.
13. Mantadakis E, Chatzimichael E, Zikidou P. Iron Deficiency Anemia in Children Residing in High and Low-Income Countries: Risk Factors, Prevention, Diagnosis and Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020041.
14. Silva LLS, Fawzi WW, Cardoso MA, Group EW. Factors associated with anemia in young children in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204504.
15. Ford ND, Bichha RP, Parajuli KR, Paudyal N, Joshi N, Whitehead Jr RD, et al. Factors associated with anaemia among adolescent boys and girls 10-19 years old in Nepal. *Matern Child Nutr.* 2022;18(Suppl 1):e13013.
16. Rocha EMB, Lopes AF, Pereira SM, Leone C, Abreu LC, Vieira PD, et al. Iron Deficiency Anemia and Its Relationship with Socioeconomic Vulnerability. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2019031.
17. Gonzalez-Dominguez A, Visiedo-Garcia FM, Dominguez-Riscart J, Gonzalez-Dominguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5529.
18. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol.* 2021;106(3):306-19.
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015; [acesso em 2022 Nov 25]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/pnds2006>.
20. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar. 4. ed. São Paulo: SBP; 2018.
21. Nogueira-de-Almeida CA, Prozorovskaia D, Mosquera EMB, Ued FdV, Campos VC. Low bioavailability of dietary iron among Brazilian children: Study in a representative sample from the Northeast, Southeast, and South regions. *Front Public Health.* 2023;11:1122363.
22. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):516-24.
23. McCarthy EK, Kiely ME. The neonatal period: A missed opportunity for the prevention of iron deficiency and its associated neurological consequences? *Nutrition Bulletin.* 2019;44(4):309-19.
24. World Health Organization (WHO). The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: WHO; 2015.
25. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days". *J Pediatr.* 2016;175:16-21.
26. Doom JR, Gahagan S, East PL, Encina P, Delva J, Lozoff B. Adolescent Internalizing, Externalizing, and Social Problems Following Iron Deficiency at 12-18 Months: The Role of Maternal Responsiveness. *Child Dev.* 2020;91(3):e545-62.
27. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB, Sturza J. Iron supplementation in infancy contributes to more adaptive behavior at 10 years of age. *J Nutr.* 2014;144(6):838-45.
28. Dinc ME, Dalgic A, Ulusoy S, Dizdar D, Develioglu O, Topak M. Does iron deficiency anemia affect olfactory function? *Acta Otolaryngol.* 2016;136(7):754-7.
29. Felt BT, Peirano P, Algarin C, Chamorro R, Sir T, Kaciroti N, et al. Long-term neuroendocrine effects of iron-deficiency anemia in infancy. *Pediatr Res.* 2012;71(6):707-12.
30. Schroth RJ, Levi J, Kliewer E, Friel J, Moffatt ME. Association between iron status, iron deficiency anaemia, and severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):22.
31. Fisberg M, Batista LD, Nogueira-de-Almeida CA, Sarti FM, Albuquerque MP, Fisberg RM. Integrative Strategies for Preventing Nutritional Problems in the Development of Children in Brazil. *Front Nutr.* 2021;8:662817.
32. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of P. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040-50.
33. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health.* 2013;1(2):e77-e86.
34. Marques RF, Taddei JA, Lopez FA, Braga JA. Breastfeeding exclusively and iron deficiency anemia during the first 6 months of age. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2014;60(1):18-22.
35. Teixeira ML, Lira PI, Coutinho SB, Eickmann SH, Lima MC. Influence of breastfeeding type and maternal anemia on hemoglobin concentration in 6-month-old infants. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(1):65-72.
36. Ministério da Saúde (BR). Farinhas de trigo e/ou milho fortificadas com ferro. Resolução RDC no 344. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002.
37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 24 p.
38. Lozoff B, Clark KM, Jing Y, Armony-Sivan R, Angelilli ML, Jacobson SW. Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. *J Pediatr.* 2008;152(5):696-702, 702.31-3.
39. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010;13(2):54-70.
40. Vallee L. Iron and Neurodevelopment. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S):5S18-22.
41. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, et al. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(2):F101-5.
42. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):27-42.
43. Beard J, deRegnier R-A, Shaw MD, Rao R, Georgieff M. Diagnosis of Iron Deficiency in Infants. *Laboratory Medicine.* 2007;38(2):103-8.

44. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento de Nutrologia da SBP. Departamento de Hematologia. Consenso sobre anemia ferropriva: atualização: destaques 2021. São Paulo: SBP; 2021; [acesso em 2022 Nov 25]. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23172d-Diretrizes-Consensusobre_Anemia_Ferropriva-OK.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23172d-Diretrizes-Consenso_sobre_Anemia_Ferropriva-OK.pdf).
45. Yip R, Dallman PR. Hierro. In: Ziegler EE, editor. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. Washington DC: Pan American Health Org; 1997.
46. Capanema FD, Lamounier JA, Norton RdC, Jácome AAdA, Rodrigues DA, Coutinho RL, et al. Anemia ferropriva na infância: novas estratégias de prevenção, intervenção e tratamento. *Rev Med Minas Gerais*. 2003;13(Supl 2):30-4.
47. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43.
48. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319-32.
49. Paiva AA, Rondo PH, Guerra-Shinohara EM. Parameters for the assessment of iron status. *Rev Saude Publica*. 2000;34(4):421-6.
50. World Health Organization (WHO). WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in populations. Geneva: WHO; 2020.
51. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. E-Book: Elsevier Health Sciences; 2008.
52. Barone MA. Appendix A: laboratory values. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, editors. *Oski's Pediatrics*. 4th ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
53. Bain BJ. *Células Sanguíneas - 5ª Edição: Um Guia Prático*. Porto Alegre: Artmed Editora; 2016.
54. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002;99(4):1489-91.
55. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014; [acesso em 2022 Nov 27]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/pcdt_anemia_deficienciaferro_2014.pdf.
56. Nogueira-de-Almeida CA, Crott GCI, Ricco RG, Del Ciampo LA, Dutra-de-Oliveira JE, Cantolini A. Control of iron-deficiency anaemia in Brazilian preschool children using iron-fortified orange juice. *Nutr Res*. 2003;23(1):27-33.
57. Braga JAP, Barbosa TNN, Campoy FD. Anemia ferropriva. In: Loggetto SR, Braga JAP, Tone LG, editors. *Hematologia e Hemoterapia Pediátrica*. São Paulo: Atheneu; 2014.
58. Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(Supl 2):114-20.