

**Universidade Franciscana  
Centro de Ciências da Saúde  
Curso de Medicina**

**Eduardo Menegotto**

**PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE ANEMIA FERROPRIVA EM  
CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS  
PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN  
CHILDREN UNDER FIVE YEARS**

**Protocolo Assistencial**

**Santa Maria  
2019**

**Eduardo Menegotto**

**PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE ANEMIA FERROPRIVA EM  
CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS  
PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN  
CHILDREN UNDER FIVE YEARS**

Protocolo Assistencial apresentado ao  
Curso de Medicina, da Universidade Fran-  
ciscana como parte dos requisitos básicos  
para a aprovação na disciplina Trabalho Fi-  
nal de Graduação (TFG II)

Orientador: Heloisa Ataíde Isaia

**Santa Maria  
2019**

## Resumo

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o conceito de anemia se aplica a uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue se apresenta abaixo dos padrões considerados normais como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, tornando-se insuficiente para atender as necessidades fisiológicas de cada paciente. A anemia por deficiência de ferro é a carência nutricional mais comum em crianças, com maior prevalência abaixo dos cinco anos de idade. Em nível global, confere prevalência de 45 a 65% nesta população. A anemia ferropriva pode comprometer a saúde e o desenvolvimento das crianças, trazendo sérias consequências, incluindo o aumento na mortalidade, diminuição da capacidade de aprendizagem e diminuição da produtividade em indivíduos em todos os ciclos vitais. Esses efeitos perversos sobre a saúde física e mental afetam a qualidade de vida e a produtividade. A partir disso, destaca-se como uma das principais patologias de saúde pública enfrentada por países em desenvolvimento, mas ainda naqueles desenvolvidos. Este protocolo assistencial tem o intuito de auxiliar os profissionais da saúde na prevenção, diagnóstico e tratamento da anemia ferropriva, uma vez que o impacto e a impressionante epidemiologia dessa doença é fator determinante no desenvolvimento infantil.

**Palavras-chave:** Anemia. Ferro. Criança. Deficiência de ferro.

## **Abstract**

According to the World Health Organization, the concept of anemia applies to a condition in which the hemoglobin content in the blood is below normal standards as a result of the lack of one or more essential nutrients and is insufficient to meet the needs of each patient. Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency in children, with a higher prevalence below the age of five. Globally, it gives prevalence of 45 to 65% in this population. Iron deficiency anemia can compromise the health and development of children, with serious consequences, including increased mortality, decreased learning capacity, and decreased productivity in individuals across all life cycles. These perverse effects on physical and mental health affect quality of life and productivity. From this, it stands out as one of the main public health pathologies faced by developing countries, but still in those developed. This care protocol aims to assist health professionals in the prevention, diagnosis and treatment of iron deficiency anemia, since the impact and the impressive epidemiology of this disease is a determining factor in child development.

Keywords: Anemia. Iron. Child. Iron deficiency.

## **Lista de ilustrações**

Figura 1 – Baseado no Programa Nacional de Suplementação de Ferro - MS; Consenso sobre Anemia Ferropriva - SBP . . . . .	29
---	----

### **Lista de abreviaturas e siglas**

ADF	Anemia por deficiência de ferro
ANVISA	Agência Nacional da Vigilância Sanitária
APP	American Academy of Pediatrics
CID-10	Código Internacional de Doenças, 10a Edição
DF	Deficiência de Ferro
G6PD	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
Hgb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IV	intravenosa
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNDS	Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RS	Rio Grande do Sul
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
TGI	Trato Gastrointestinal
VCM	Volume Corpuscular Médio
WHO	World Health Organization (Organização Mundial de Saúde )

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Conceito</b>	<b>8</b>
2.1.1	Deficiência de ferro	8
2.1.2	Anemia	8
<b>2.2</b>	<b>Metabolismo do ferro</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Fatores de risco</b>	<b>11</b>
2.3.1	Perinatais	11
2.3.2	Alimentares	11
2.3.3	Outros fatores	11
<b>2.4</b>	<b>Manifestações clínicas</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>14</b>
4.1	Diagnóstico clínico	14
4.2	Diagnóstico laboratorial	15
<b>5</b>	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>PREVENÇÃO</b>	<b>19</b>
<b>8</b>	<b>TRATAMENTO</b>	<b>22</b>
8.1	Tratamento não medicamentoso	22
8.2	Tratamento medicamentoso	23
8.3	Terapia de reposição parenteral de ferro	23
8.4	Terapia de reposição por transfusão sanguínea	24
8.5	Fármacos	26
8.6	Esquemas de administração	26
8.7	Tempo de tratamento	27
8.8	Monitorização e acompanhamento pós-tratamento	27
<b>9</b>	<b>FLUXOGRAMA</b>	<b>29</b>
	<b>Referências</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o conceito de anemia se aplica a uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina (Hgb) no sangue se apresenta abaixo dos padrões considerados normais como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência, tornando-se insuficiente para atender as necessidades fisiológicas exigidas de acordo com idade, sexo, gestação e altitude (WHO, 2001).

A principal causa de anemia é a deficiência de ferro (DF), cerca de 60% dos casos em todo o mundo (KASSEBAUM; 2013, 2016). Além disso é a mais comum das carências nutricionais, especialmente entre crianças de 6 meses a 2 anos de idade. Nesta faixa etária, o risco de apresentar anemia é duas vezes maior que as crianças de 25 a 60 meses (OSÓRIO; LIRA; ASHWORTH, 2004).

Em 2010, a prevalência mundial da anemia por deficiência de ferro (ADF) foi de 32%, com maior incidência em crianças menores de 5 anos (KASSEBAUM; 2013, 2016). Nos países com recursos limitados, a anemia é um problema comum de saúde pública. Na maior parte da África, América Latina e sudeste da Ásia, a prevalência de anemia varia de 45 a 65% em crianças (KASSEBAUM et al., 2013). No Brasil, não existem dados que demonstrem a prevalência nacional. Em 2009, a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) apontou 20,9% de crianças com anemia, sendo a região nordeste com a maior prevalência (25%) (BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento, 2009). No entanto, diversos estudos isolados com grupos de diferentes regiões do país apresentam variação de 40 a 50% da população infantil estudada. Destaca-se uma revisão sistemática de 53 artigos brasileiros, totalizando 21 000 crianças avaliadas (JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009), descreveram uma prevalência para anemia de 53%, sendo maior nas regiões norte e nordeste.

A anemia, particularmente na infância, pode comprometer a saúde da criança estando associada ao baixo ganho de peso, alterações de pele e mucosas, atraso do desenvolvimento motor, alterações comportamentais e de interação social, sonolência, irritabilidade, incapacidade de fixar a atenção e prejuízo dos sistemas intestinal e imunológico (OSÓRIO, 2002).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Conceito

#### 2.1.1 Deficiência de ferro

Refere-se como deficiência de ferro (DF) um estado em que há deficiência de quantidade corporal total de ferro tornando-se insuficiente para atender as necessidades fisiológicas exigidas de acordo com idade, sexo, gestação e altitude. Em algumas referências, sua definição é dada pela ferritina sérica <12 microgramas / L em crianças de até cinco anos ou ferritina <15 microgramas / L em indivíduos com cinco anos, ou mais (WHO, 2017).

#### 2.1.2 Anemia

O conceito de anemia se aplica a uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue se apresenta abaixo dos padrões considerados normais como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência (BENOIST et al., 2008).

A carência de micronutrientes essenciais é uma apresentação de grande impacto nos setores de saúde pública quando não prevenida, diagnosticada e/ou corretamente manejada pelos departamentos de saúde e profissionais da área. Segundo a OMS cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo sofrem de fome oculta, que é a deficiência sub-clínica destes micronutrientes essenciais, sendo alguns dos principais micronutrientes a vitamina A, ferro, zinco e iodo (WHO (2001)).

Estudos indicam que a DF atinja em torno de quatro bilhões de indivíduos e que a anemia ferropênica acometa mais de dois bilhões de pessoas no mundo. Tendo sua prevalência aumentada em países subdesenvolvidos e em populações de baixa renda (BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento, 2009). A OMS estima que metade da população de crianças com idade inferior a 4 anos, nos países em desenvolvimento, sofre de anemia (FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, 1998). Na América Latina, as estimativas, na década de 80, eram de 13,7 milhões de crianças anêmicas, com uma prevalência de 26% (HORWITZ A. , 1989).

Segundo a classificação proposta pela OMS, o Brasil se enquadra na classificação de prevalência grave apresentando prevalência igual ou maior que 40% na população analisada. Classificação a qual tem sua base na significância para a saúde pública da anemia, baseada na sua prevalência e estimada pelos níveis de Hgb e hematócrito (Ht) (WHO, 2001).

Em um estudo realizado no Brasil, estudo realizado pelo Ministério da Saúde (MS) em 2009 estimou, pela Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança

e da Mulher, o predomínio de 20,9% de anemia em crianças menores de 5 anos, com a prevalência se apresentando superior na região nordeste (25,5%) (BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento, 2009). Somado a estes, outros estudos de base populacional demonstram prevalências superiores: em Pelotas, RS, 30,2%(ASSUNÇÃO et al., 2007). Alagoas, 45% (VIEIRA et al., 2010), Paraíba, 36,4% (OLIVEIRA et al., 2002) e Pernambuco, 32,8% (LEAL et al., 2011).

Entre os grupos de risco, as crianças de 02 a 06 anos constituem o grupo de grande vulnerabilidade à anemia ferropriva, suscitando preocupação pelos prejuízos que acarreta, como depressão do sistema imune com aumento da propensão à infecção, redução da função cognitiva, do crescimento e do desenvolvimento motor, condutas socioemocionais, implicando dificuldades na aprendizagem e redução da capacidade física (GRANTHAM-MCGREGOR; ANI, 2001) .

Em revisão sistemática de 53 artigos brasileiros realizada em 2009 pelo grupo de Jordão (total aproximado de 21 000 crianças avaliadas), a prevalência descrita para anemia foi de 53%, sendo maior nas regiões norte e nordeste (JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009)., no entanto, segundo um dado exposto por um estudo realizado em unidades básicas de saúde no estado de São Paulo, a porcentagem de anemia por deficiência de ferro alcançou o assustador valor de 95% dentre todos os casos de anemia analisados (TORRES; SATO; QUEIROZ, 1994)

Além disso, outros estudos brasileiros apontam para uma mediana da prevalência de anemia em menores de 5 anos de 50%, chegando a 52% nas crianças que frequentam escolas ou creches e 60,2% nas que frequentam Unidades Básicas de Saúde(VIEIRA et al., 2007; JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009). Outro estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul realizado no ano de 2013 sobre a prevalência da anemia em crianças com idade de 18 meses a 6 anos apresentou prevalência de 45,4% de anemia, e em mulheres jovens em idade fértil e não grávidas de 14 a 30 anos uma prevalência de 36,4% ( SILLA et al.,2013).

A prevalência, para as crianças, varia com a idade, sendo de 76% quando abaixo de 23 meses e de 31% quando acima de 6 anos. Nas mulheres não há correlação com a idade. Para ambos há correlação de anemia com grupo sócio-econômico mais baixo e com os negros, mas a anemia também é identificada nas classes mais altas, chegando a afetar 34,3% das crianças e 31,4% das mulheres adultas (SILLA et al., 2013).

Estudo de base populacional realizado em 2004, na zona urbana da cidade de Pelotas, RS, informou que um terço das crianças menores de seis anos apresentava anemia, condição inversamente associada à idade e à renda familiar, o que aponta o papel das desigualdades sociais na determinação da doença (SANTOS et al., 2004). Em Santa Maria (RS), analisando 754 hemogramas realizados na Unidade de Pronto Atendimento (UPA), em 220 (29%) foi constatado anemia (Hgb inferior a 11g/dL). Entre as crianças anêmicas, a faixa etária que predominou foi a de 0 – 2 anos (59,09%),

seguida da faixa etária de 4 – 6 anos (25%) (GARCIA; VARINI FILHO; NISHINO, 2011).

## 2.2 Metabolismo do ferro

Um indivíduo adulto, em condições fisiológicas normais, apresenta uma quantidade quantitativa de ferro no organismo de aproximadamente 4 a 5g, sendo esta distribuída sob a forma de Hgb (65%), como ferritina e hemosiderina (29%), como mioglobina (4%), em diversas enzimas celulares ou livre no plasma sanguíneo (0,3%). O ferro ingerido é absorvido no organismo ao nível das alças do intestino terminal, jejuno e íleo, principalmente sob a forma “não heme” (95%). Após a absorção intestinal o ferro alcança a circulação do sistema porta. Mediante combinação com a glicoproteína transferina o ferro é transportado para a medula óssea. Quando o ferro está em quantidades excessivas no sangue, ele é depositado nas células, especialmente, nos hepatócitos e em algumas células reticuloendoteliais da medula óssea. Dentro do citoplasma celular, o ferro é combinado com a proteína apoferritina, formando assim a ferritina, o que chamamos de ferro de depósito(SOUZA; ELIAS, 2005)

A deficiência de ferro desenvolve-se no organismo em três estágios. No primeiro estágio, há diminuição da ferritina sérica, que está diretamente relacionada com as reservas de ferro. No segundo estágio, há um declínio da concentração de ferro sérico e aumento da capacidade de ligação do ferro. Quando há restrição na síntese de Hgb, ocorre o terceiro estágio, podendo-se instalar a anemia, as hemácias que eram normocíticas e normocrômicas sofrem alterações morfológicas, tornando-se microcíticas e hipocrômicas(WHO, 1975; CAMASCHELLA, 2015).

Somado a isso, inúmeros fatores contribuem para a instalação de um quadro anêmico, dentre eles, biológicos, socioeconômicos, ambientais, de saúde e nutrição; entretanto, é sabido que a alta prevalência da ADF na infância tenha como seu principal fator causal a combinação do aumento das necessidades de ferro devido ao crescimento e desenvolvimento acelerados, somados a dietas pobres em ferro hêmico (DEMAEYER; ADIELS-TEGMAN, 1985).

A contagem eletrônica permite a análise de índices hematimétricos, que são importantes no diagnóstico diferencial da anemia. Baixo volume corpuscular médio (VCM) com anemia favorece o diagnóstico de anemia ferropriva, pois, o VCM obtido por contadores é preciso e altamente reproduzível. A hemoglobina corpuscular média (HCM) está também modificada nas deficiências de ferro (DEMAEYER E, 1989). Em lactentes, a hemoglobina abaixo do normal concomitantemente com VCM < 72 fl e/ou HCM < 24 pg sugere deficiência de ferro (PERNAMBUCO, 1989; DALLMAN PR; REEVES JD, 1984) .

## 2.3 Fatores de risco

### 2.3.1 Perinatais

No período pós parto, os bebês a termo saudáveis apresentam estoques de ferro de aproximadamente 75 mg / kg (dos quais 66% são ligados em Hgb) apresentando uma variância média de concentrações de Hgb de 15 a 17 g / dL. Estes pacientes, na maioria das vezes, mantemos níveis de ferro repleto nos primeiros cinco a seis meses de vida (KIVIVUORI et al., 1999; OHLS, 2000).

Bebês prematuros têm risco aumentado de desenvolverem ADF devido à menor transferência de ferro materno-fetal, menor volume sanguíneo total ao nascer, aumento da perda por flebotomia e má absorção gastrointestinal (COLLARD, 2009).

Ademais, pode-se considerar como sendo outros fatores de risco perinatais para a anemia ferropriva, a deficiência de ferro materno, explicando assim a necessidade de suplementação de ferro durante a gravidez (RAHIMY et al., 2007).

### 2.3.2 Alimentares

Em regiões em que a carência alimentar é prevalente, principalmente em regiões pobres, a deficiência sistêmica de ferro pode acometer mais de 25% dos indivíduos. Desta população, as crianças pré-escolares, as gestantes e os idosos são particularmente sensíveis ao teor de ferro da alimentação (SOUZA; ELIAS, 2005).

A principal causa da ADF, entre crianças de 01 a 12 anos de idade são as questões dietéticas. Sendo que, alguns dos fatores comuns que levam a um desequilíbrio no metabolismo do ferro incluem dieta insuficiente, absorção ineficiente, perda de ferro secundária a perda de sangue oculto secundária à colite induzida por proteína de leite de vaca e obesidade (BARKER; GREER; PEDIATRICS, 2015).

A ingestão baixa de ferro em lactentes com menos de 12 meses de idade tem sua causa devida à amamentação sem o adequado início de suplementação desse mineral aos seis meses de idade, fórmula com fortificação insuficiente de ferro ou transição precoce para leite de vaca (PIZARRO et al., 1991; HOPKINS et al., 2007)

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição III demonstraram um aumento na prevalência de deficiência de ferro em crianças com excesso de peso (NEAD et al., 2004). Outros estudos também demonstraram taxas mais altas de deficiência de ferro entre crianças com sobrepeso e obesidade (HUTCHINSON, 2016; PINHAS-HAMIEL et al., 2003).

### 2.3.3 Outros fatores

A maior absorção do ferro ingerido é realizada principalmente na porção terminal do intestino delgado. Assim, doenças disabsortivas que afetam esta região anatômica,

a doença celíaca; doença de Crohn, giardíase; ou qualquer ressecção cirúrgica do intestino delgado proximal, como em lactentes e crianças com síndrome do intestino curto, são prejudiciais e causam a redução da absorção do ferro por esta via (VIZIA et al., 1992).

Além destes, menor idade da criança e a pouca idade dos pais ou responsáveis pela criança são outros fatores de risco identificados em um estudo realizado na cidade de São Paulo (BUENO et al., 2006)

## 2.4 Manifestações clínicas

A anemia traz sérias consequências, incluindo o aumento na mortalidade em mulheres e crianças, diminuição da capacidade de aprendizagem e diminuição da produtividade em indivíduos em todos os ciclos vitais. Esses efeitos perversos sobre a saúde física e mental afetam a qualidade de vida e a produtividade (VIEIRA et al., 2010).

A anemia é a forma mais grave da DF, os sintomas são inespecíficos, devido a sua instalação insidiosa. Quando as primeiras manifestações clínicas se evidenciam a anemia já moderada. Os principais sintomas incluem palidez, fraqueza, irritabilidade, apetite pervertido por barro ou terra, papéis, amido (usualmente conhecido como pica), queda da capacidade cognitiva. Nas formas leve e moderada, nas quais a anemia está ausente, a função do tecido já está prejudicada, no entanto, muitos pacientes são assintomáticos, sem clínica típica e só reconhecem os sintomas retrospectivamente, após o tratamento (LOPEZ et al., 2015).

Pode-se considerar como sendo alguns dos diagnósticos diferenciais da ADF algumas doenças parasitárias, como malária, ancilostomíase e esquistossomose; causas nutricionais como carências de ácido fólico, vitamina A e vitamina B12 e *causas genéticas, como as hemoglobinopatias hereditárias tipo talassemias* (HAIDER et al., 2013)

### **3 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)**

- D 50.9 Anemia por deficiência de ferro não especificada
- D 50.8 Outras anemias por deficiência de ferro
- E611 Deficiência de ferro

## 4 DIAGNÓSTICO

A ADF pode se apresentar de diversas formas, para tanto, o diagnóstico é firmado pela história clínica em conjunto com a investigação laboratorial, uma vez que esta patologia se desenvolve a partir da depleção das reservas séricas de ferro. Em um estado fisiológico, o ferro ingerido tem sua absorção pela via intestinal principalmente sob a forma “não heme” (95%). Assim, o ferro alcança a circulação pelo sistema porta, e mediante combinação com a glicoproteína transferina é transportado para a medula óssea. O ferro que não é imediatamente usado para a produção da hemoglobina fica armazenado sob a forma de ferritina ( SOUZA; ELIAS, 2005) .

Em um quadro de deficiência de ferro, sua depleção ocorre de forma progressiva, na qual inicialmente ocorre a diminuição das reservas séricas de ferro, seguida pelo consumo do ferro disponível para a síntese da Hgb. Nos casos em que esta deficiência continua, não sendo reposta por alimentação ou reposição oral, pode haver suspensão da produção das células vermelhas. Sendo assim, o desenvolvimento da ferropenia e da subsequente anemia ferropriva dependerá das reservas iniciais do indivíduo que, por sua vez, vão depender da sua idade, gênero, taxa de crescimento e balanço entre a absorção e as perdas de sangue (SCHRIER; AUERBACH, 2015).

Seguindo as normas de 2010 da *American Academy of Pediatrics* (AAP), o teste para anemia, deverá ser realizado com aproximadamente 12 meses de idade, determinando-se a concentração de Hgb e avaliando-se os fatores de risco para a DF/ADF ( BAKER; GREER; PEDIATRICS, 2010). Os riscos incluem baixa classe socioeconômica, prematuridade ou baixo peso no nascimento, exposição ao chumbo, amamentação exclusiva no peito além de 4 meses de idade sem suplementação de ferro, perda de hábito do leite integral ou de alimentos complementares que não contêm ferro, problemas de alimentação, crescimento inadequado e nutrição inadequada (EDEN; SANDOVAL, 2012).

### 4.1 Diagnóstico clínico

Usualmente a ADF cursa com uma sintomatologia que pode incluir fraqueza, cefaleia, irritabilidade, diferentes graus de fadiga, síndrome das pernas inquietas, intolerância aos exercícios, alotriofagia ou pica (que representa a ingestão de substâncias sem valor nutritivo como barro ou terra, papeis, amido), sendo que a alotriofagia por gelo é considerada bastante específica para ADF. Contudo, alguns pacientes podem apresentar sintomatologia atípica ou serem assintomáticos, reconhecendo os sintomas apenas após a realização do tratamento. Além de realizar busca ativa e interrogar a família sobre a possibilidade de haver sangue nas fezes (SCHRIER; AUERBACH, 2015).

Devemos considerar como sendo possíveis diagnósticos diferenciais doenças

parasitárias, como malária, ancilostomíase e esquistossomose, além de deficiências de ácido fólico, de vitamina A, de vitamina B12, e mais raramente causas genéticas como as hemoglobinopatias hereditárias tipo talassemias (HAIDER et al., 2013).

## 4.2 Diagnóstico laboratorial

O primeiro estágio da depleção dos valores de ferro é caracterizado por diminuição dos depósitos de ferro no fígado, baço e medula óssea. O principal parâmetro utilizado para avaliar estas reservas de ferro é a dosagem da ferritina sérica, a qual apresenta forte correlação com o ferro armazenado nos tecidos. Em certos casos, porém, os valores de ferritina podem ser alterados, como acontece pela presença de doenças hepáticas e processos infecciosos e inflamatórios, devendo ser cuidadosamente interpretada. Valores inferiores a  $12\mu\text{g/L}$  são fortes indicadores de depleção das reservas corporais de ferro em crianças menores de 5 anos (FISBERG; LYRA; WEFFORT, 2018).

Durante o segundo estágio, que tem como sua principal característica a deficiência de ferro, são utilizados para diagnóstico a própria redução do ferro sérico, aumento da capacidade total de ligação da transferrina ( $>250\text{-}390\mu\text{g/dl}$ ) e a diminuição da saturação da transferrina ( $<16\%$ ). O ferro sérico é relevante no diagnóstico quando seus valores se encontram menores que  $30\text{mg/dl}$ . Outros exames podem ser necessários como a transferrina, zinco protoporfirina eritrocitária e capacidade total de ligação do ferro (WHO, 2017).

Posteriormente a estes estágios iniciais, a diminuição sanguínea da Hgb, Ht e alterações hematimétricas, o desenvolvimento da ADF torna-se o estágio final da deficiência de ferro (WHO, 2017a; GROTTTO, 2010; PAIVA; RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000) O ponto de corte estabelecido pela OMS para diagnóstico de anemia é o valor de Hgb menor que  $11\text{g/dl}$  para crianças de 6 a 60 meses. Para o Ht, consideram-se inadequados valores abaixo de  $33\%$  e  $34\%$  para crianças de 6 a 60 meses. O critério proposto para ferritina é que a criança deva ter valores acima de  $30\mu\text{g/dl}$ . Valores inferiores a  $15\mu\text{g/dl}$  indicam deficiência grave e valores intermediários devem ser avaliados após suplementação com ferro (WHO, 2017).

Tendo como base as informações acima mencionadas, não se deve considerar a avaliação clínica como sendo suficiente para o diagnóstico precoce de anemia ferropriva, uma vez que os sinais clínicos se tornam visíveis apenas depois da condição instalada ou quadro de deficiência já intenso, com consequências graves e de longa duração. Assim, o diagnóstico precoce é fundamental para a aplicação de tratamentos eficazes.

Este protocolo indicará a prescrição de exames laboratoriais de rotina para o diagnóstico e para a profilaxia da anemia, sendo estes o hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico) e ferritina sérica.

Outras medidas, como ferro sérico, transferrina e a saturação da transferrina não são obrigatórios. Pacientes com esta condição têm ferro sérico baixo, transferrina alta e uma saturação da transferrina baixa (AUERBACH, 2019) .

O conceito de anemia se aplica a uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue se apresenta abaixo dos padrões considerados normais como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência (BENOIST et al.,2008). A OMS utiliza os seguintes limiares de hemoglobina para definir anemia:

- Crianças de 6 meses a 5 anos: 11 g / dL

Baseado nos dados expostos pela OMS, a anemia ferropriva em crianças pode ser definida como:

Para crianças de 6 meses a 5 anos:

- Ferritina <12 microgramas / L e
- Hemoglobina <11 g / dL (para crianças de 0,5 a 5 anos)

O teste do pezinho (triagem neonatal) também deve ser utilizado para descartar causas genéticas de anemia (p. ex. Doença falciforme ou deficiência de G6PD, bem como outras hemoglobinopatias). Uma vez realizado o diagnóstico da anemia ferropriva, o tratamento deve ser estabelecido de forma correta e emergencial, com o melhor sal disponível, com controle adequado e pelo tempo necessário(FISBERG; LYRA; WEFFORT, 2018).

## **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste protocolo pacientes entre 0 e 60 meses.

## **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que não se enquadrarem na faixa etária de inclusão e/ou apresentarem hipersensibilidade a qualquer formulação de ferro preconizada como tratamento por este protocolo.

## 7 PREVENÇÃO

A prevenção da anemia em âmbito coletivo deve ser realizada pela manutenção das políticas públicas revisadas de proteção ao aleitamento materno e suplementação profilática, fortificação de alimentos e refeições, reforço da consulta pediátrica durante o pré-natal, estímulo aos testes de triagem neonatal para análise de outras causas da anemia, clampeamento adequado do cordão umbilical após o parto, orientações adequadas para alimentação complementar do lactente e uso adequado de fórmulas infantis, bem como orientações nutricionais adequadas para famílias com rotinas alimentares específicas, como o vegetarianismo ou famílias cujas crianças fazem todas as refeições na escola. A suplementação com ferro deve ser iniciada aos 3 meses de idade e mantida pelo menos até o segundo ano de vida, independentemente do regime de aleitamento (MURRAY-KOLB; BEARD, 2007; WHO, 2001).

Dentre os grupos de risco para adquirir ADF, um dos mais vulneráveis para a ocorrência de anemia estão as crianças com menos de 2 anos. Trabalhos científicos de diferentes áreas da saúde apontam evidências crescentes de que as deficiências nutricionais têm papel fundamental em impedir que crianças atinjam seu pleno potencial e tenham comprometimento irreversível de seu desenvolvimento cognitivo (MURRAY-KOLB; BEARD, 2007; WHO, 2001).

Seguindo recomendações propostas pela Sociedade Brasileira de Pediatria, em casos de lactentes nascidos pré-termo ou com baixo peso (menor de 1500g), a recomendação proposta é de suplementar com 2mg/kg/dia, iniciando no 30º dia e mantendo até os 12 meses. Nos casos em que o pré-termo se apresentar com baixo peso (entre 1000g e 1500g) a SBP recomenda a suplementação de 3mg/kg/dia até os 12 meses; e nos casos de recém-nascidos apresentando peso inferior a 1000g, de 4mg/kg/dia. Após o período de suplementação de um ano, o proposto pela SBP é a profilaxia indicada pela Academia Americana de Pediatria informada a baixo (ROSS et al., 2009; WHO, 2017b).

A Academia Americana de Pediatria (APP) orienta a suplementação de ferro elementar de 1mg/Kg/dia (máximo de 15 mg) para crianças nascidas a termo a partir dos 4 meses de idade e para prematuros 2 a 4mg/Kg (máximo de 15 mg) (explicitado detalhadamente no fluxograma apresentado por este protocolo) (BAKER; GREER; PEDIATRICS, 2010).

O Brasil também apresenta políticas para a suplementação do ferro desde 2005 (Programa Nacional de Suplementação de Ferro - PNSF), que recomenda a dose profilática de 1 mg de ferro elementar/Kg para todas as crianças de seis a 24 meses, gestantes e lactantes até o terceiro mês pós-parto com suplementação profilática com sulfato ferroso via oral (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Já, a recomendação do Consenso sobre Anemia Ferropriva da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) publicado em 2018 é de suplementação de ferro elemento de 1mg/Kg independente

do regime de aleitamento. Esta profilaxia está indicada para todas as crianças, sendo substituída pela dose de tratamento em casos de anemia por deficiência de ferro diagnosticada (FISBERG;LIRA;WEFFORT, 2018).

A ingestão diária recomendada de ferro é baseada nos requisitos de ferro absorvido, na proporção de ferro na dieta absorvida e nas perdas estimadas de ferro. Na população alvo deste protocolo, uma parte substancial desse requisito é atribuível ao aumento da massa de Hgb e do ferro tecidual devido ao crescimento e desenvolvimento destas crianças. Sendo assim, a recomendação é de ingestão de 1 mg / kg por dia para bebês a termo e 2 a 4 mg / kg por dia para prematuros. Respeitando uma dose limítrofe de no máximo 15 mg para ambas as categorias. A ingestão recomendada para ferro em crianças entre 1 a 3 anos e de 4 a 8 anos seriam 7mg por dia e 10 mg por dia respectivamente (KLEINMAN; GREER; PEDIATRICS, 2014; BAKER; GREER; PEDIATRICS, 2010).

Como, apenas, uma fração do ferro da dieta é absorvida, o requisito da dieta é consideravelmente maior que o requisito líquido de ferro absorvido, que depende da biodisponibilidade do ferro nos alimentos. Por exemplo, o leite materno contém apenas 0,3 a 1,0 mg / L de ferro, mas tem alta biodisponibilidade (50%). Por outro lado, as fórmulas alimentares, usualmente, contêm 12 mg / L de ferro, mas baixa biodisponibilidade (4 a 6%).Requisitos estes os quais são atendidos quando os bebês são alimentados com uma fórmula infantil enriquecida com ferro apropriado (MCMILLAN et al., 1977).

Outras estratégias para prevenir a deficiência de ferro variam de acordo com a região; isso inclui a fortificação de alimentos, adotada em consonância com a OMS e que visa abordagem sustentável e custo-efetiva para a prevenção da anemia ferropriva (LOPES; FERREIRA; BATISTA FILHO, 1999; GODMAN; SCHAFER, 2015). A estratégia NutriSus (oferta de sachês com 15 micronutrientes em pó para acréscimo às preparações da criança na rotina escolar), e a fortificação da água potável com ferro (LEE et al., 2012). A política nacional de fortificação de alimentos foi recentemente atualizada pela ANVISA, prevendo atualmente a fortificação das farinhas de trigo e milho com fumarato ferroso e sulfato ferroso (de boa disponibilidade) em 4 a 9 mg para cada 100g de farinha (RDC nº 150 de 2017) (BRASIL . Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017; WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Ações de Educação Alimentar e Nutricional (EAN) voltadas para a prevenção da anemia ferropriva preveem o estímulo ao acesso universal à alimentação adequada, ao aleitamento materno exclusivo e prolongado, de forma a aumentar o consumo de alimentos fontes de ferro, bem como de alimentos que aumentam a biodisponibilidade e a absorção do ferro na introdução da alimentação complementar. A contra-indicação de uso de leite de vaca in natura, não processado, em pó ou fluido antes dos 12 meses (limitação de consumo de 500ml/dia após os 12 meses) também é uma estratégia reconhecidamente protetora contra a deficiência de ferro e o desenvolvimento de

anemia ferropriva, devendo ser continuamente incentivada (GREIG et al., 2013; WHO, 2011).

Além das políticas nacionais anteriormente explicitadas, é inegável a importância de ações no âmbito da atenção básica à saúde para a prevenção e controle da anemia, como o controle de doenças infecciosas e parasitárias, ampliação da rede de saneamento básico e higiene pessoal e acesso à água tratada. Ações para a saúde reprodutiva da mulher, como a prevenção da gravidez na adolescência, planejamento familiar, estímulo ao acompanhamento nutricional no pré-natal precoce, acesso aos cuidados perinatais e pós-natal: clampeamento adequado do cordão umbilical, prevenção de hemorragia pós-parto e intervalo Inter gestacional maior de 18 meses.( SCHRIER, 2015; LOPES; FERREIRA; BATISTA FILHO, 1999; HAIDER et al., 2013).

## 8 TRATAMENTO

### 8.1 Tratamento não medicamentoso

Mostrando uma realidade distinta da vivida em nosso país, países como os Estados Unidos, populações com taxas relativamente baixas de ferropenia, encontram-se poucas evidências de que a suplementação rotineira de ferro seja benéfica em crianças saudáveis com seis meses ou mais (MCDONAGH et al., 2015). Nesta situação, ocupando o lugar do tratamento medicamentoso, algumas medidas dietéticas gerais são recomendadas para ajudar a atender aos requisitos estimados de ferro.

Para pacientes lactentes devemos incentivar a amamentação exclusiva nos primeiros quatro a seis meses de vida com aleitamento complementar até os dois anos. Os bebês que recebem mais da metade de sua nutrição do leite materno devem iniciar suplementos de ferro aos quatro meses de idade para bebês a termo e às duas semanas de idade para os prematuros; os suplementos devem ser continuados até que a criança receba ferro suficiente de alimentos ou fórmulas complementares. Nos casos em que os bebês recebam com fórmulas ou tomam menos da metade de sua nutrição do leite materno, devem ser fornecidas fórmulas fortificadas com ferro (12 mg de ferro por litro) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1992). Em 1999, a Academia Americana de Pediatria recomendou que as fórmulas para lactentes com pouco ferro (menos de 4 mg / L de ferro) deveriam ser contraindicadas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON NUTRITION, 1999; KREBS; DOMELLÖF; ZIEGLER, 2015).

No momento em que a criança alcançar os seis meses de idade devemos incentivar uma alimentação com alimentos ricos em vitamina C (por exemplo, frutas cítricas, melão, morangos, tomates e vegetais verde-escuros), para aumentar a absorção de ferro, seguindo a indicação de evitar alimentar leite de vaca ou leite de cabra não modificado (sem fórmula) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1992).

Já para crianças de um a cinco anos, o indicado é limitar o consumo de leite de vaca a não mais do que 20 onças (unidade de medida que equivale a 600ml) por dia. Foi estipulado este limite, pois o risco de deficiência de ferro aumenta em crianças pequenas que bebem mais de 600ml de leite por dia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 1998). Além disso, deve ser incentivado o consumo de pelo menos três porções diárias de alimentos que contenham ferro (cereal fortificado para café da manhã, 90 ml de carne ou 100 ml de tofu). Crianças que se beneficiariam com a suplementação de ferro seriam as que comem menos que esse objetivo, pois, geralmente têm ingestão de ferro abaixo do ideal (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, OFFICE OF DIETARY SUPPLEMENTS, 2010).

Assim, seguindo a literatura disponível, alguns dos alimentos fontes de ferro que serão recomendados são alimentos como carnes vermelhas, vísceras (fígado e

miúdos), carnes de aves, peixes e hortaliças verde-escuras, entre outros. Somado a estas melhorias alimentares, para melhorar a absorção do ferro, recomenda-se a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, disponível nas frutas cítricas, como laranja, acerola e limão junto com estes alimentos ricos em ferro. Evitando-se excessos de chá, café e, principalmente, o leite durante as refeições, que dificultam esta absorção (BEUCHER et al.,2011; PIZARRO et al.,1991; WHO, 2001).

## 8.2 Tratamento medicamentoso

Este protocolo assistencial, seguindo a diretriz da SBP, terá como primeira escolha de tratamento, por ser eficaz e de baixo custo, formulações de ferro oral. A escolha da preparação de ferro vai depender da gravidade da doença e da tolerância do paciente ao ferro oral (FISBERG; LIRA;WEFFORT ,2018). No entanto, existem indicações para o uso parenteral de ferro atualmente, cujas preparações se tornaram mais eficazes e seguras (SCHRIER; AUERBACH, 2015).

O ferro é mais bem absorvido no duodeno e no jejuno proximal, onde as proteínas carreadoras do ferro expressam-se mais fortemente. As preparações que liberam ferro adiante destas porções intestinais são, pois, ineficazes. Os sais de ferro não devem ser administrados com as refeições, porque os fosfatos, fitatos e tanatos da dieta se ligam ao ferro e dificultam a sua absorção. Assim como não devem ser ingeridos com antiácidos, bloqueadores da bomba de prótons, bebidas e suplementos com cálcio, antibióticos (quinolonas e tetraciclina), café, chá, leite ou ovos. Deve ser administrado 2 horas antes dos antiácidos ou 4 horas após. No entanto, como é fundamental melhorar a aderência do paciente e tornar eficaz o tratamento pela via oral, sugere-se muitas vezes a administração das doses junto às refeições ou até a diminuição da dose para amenizar os efeitos adversos. É essencial motivar a adesão, com mensagens educativas e informações dos benefícios do tratamento para mãe, feto e crianças, comprometendo os envolvidos com a terapia. O ferro é também melhor absorvido como sal ferroso ( $Fe^{++}$ ) num ambiente levemente ácido, daí a indicação de tomá-lo com meio copo de suco de laranja (OSÓRIO, 2002).

Inexiste evidência de diferença de eficácia para o tratamento de ferropenia entre as diferentes preparações orais de ferro, tais quais fumarato, gluconato e sulfato. Além destas, existem muitas outras preparações, geralmente mais caras e sendo algumas de pior absorção (SCHRIER; AUERBACH, 2015).

## 8.3 Terapia de reposição parenteral de ferro

Quanto à reposição parenteral de ferro, a via de preferível de escolha é a via intravenosa (IV). O principal motivo da preferência pela via IV em comparação com a intramuscular se dá pelas possíveis complicações apresentadas pela via intramuscular,

as quais se apresentam na forma de complicações locais (dor, abscesso, pigmentação cutânea) e sistêmicas (febre, artralgias, reações alérgicas potencialmente graves (BEUCHER et al., 2011).

Segundo as informações explicitadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro publicado pelo MS no ano de 2014, situações na qual uma quantidade muito grande de ferro for necessária para repor as perdas sanguíneas diárias, superando a capacidade de absorção pelo TGI (estima-se que a quantidade máxima de ferro elementar que pode ser absorvida pelo TGI é de 25 mg/ dia) devemos considerar como sendo a via preferível de escolha a via IV, pois, dependendo da preparação de ferro utilizada, podemos administrar em uma única infusão até 1 000 mg de ferro elementar (BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Atualmente, foram disponibilizadas várias novas formas de terapia com ferro IV com bons perfis de segurança. No entanto, a terapia de reposição férrica pela via IV é geralmente considerado terapia de segunda linha para a maioria dos pacientes com AID devido ao seu alto custo, bem como ao potencial de efeitos adversos. As indicações para a terapia férrica IV incluem má absorção ou não adesão, pelo paciente ou pela família, à terapia com ferro por via oral, anemia persistente com intolerância ao ferro por via oral, apesar das tentativas de educação e apoio familiar. Em casos de ADF por perda de sangue em andamento ou mal controlada, como sangramento uterino disfuncional, as crianças podem se beneficiar da terapia com ferro IV. Aqueles com doença gastrointestinal subjacente, incluindo condições que causam insuficiência intestinal ou doença inflamatória do intestino, podem apresentar intolerância ao ferro oral e exigir o início precoce da terapia IV. A terapia com IV também é utilizada para pacientes com outras condições crônicas, como insuficiência cardíaca (POWERS; MAHONEY, 2019b).

As seguintes preparações são consideradas de escolha razoável para o tratamento de crianças. A seleção varia entre essas opções para cada caso em questão (pode depender de custos e disponibilidade relativos, tempo necessário para administração e dose máxima permitida por infusão (POWERS; MAHONEY, 2019).

#### **8.4 Terapia de reposição por transfusão sanguínea**

A terapia de transfusão torna-se apropriada para crianças saudáveis com anemia grave por deficiência de ferro apresentando concentração de hemoglobina (Hgb) de <5 g/dL. Estes, são pacientes em risco de grave morbimortalidade a curto prazo, podendo apresentar insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral, que pode ser evitada pela estabilização com transfusão. Crianças com condições de comorbidades complicadas podem se beneficiar da transfusão com um limiar mais alto de Hgb. Assim sendo, as transfusões devem ser administradas com cautela para evitar sobrecarga de líquidos e insuficiência cardíaca, fornecendo volumes de transfusão em pequenas

quantidades. Como indicado pela literatura, é indicado a administração de 4 mL/kg em uma criança com Hgb 4g/dL ou 5 mL/kg em uma criança com Hgb 5 g/dL, durante três a quatro horas (POWERS; MAHONEY, 2019a).

Outra forma de tratamento que este protocolo indica é o uso de concentrado de hemácias em crianças maiores de 4 meses, saudáveis com anemia ferropênica grave, apresentando concentração de hemoglobina Hb < 6 g/dl ou HT < 20%, deveram receber por infusão intravascular, em uma dose de 10-15 ml/kg. Nesta situação é esperado um aumento a cima de 2-3 g/dl na hemoglobina (TERUYA, 2019; CAMPOS et al., 2015) .

#### Terapia por reposição oral

Seguindo a diretriz atualizada e publicada, no ano de 2018, pela SBP, o planejamento do tratamento da anemia ferropriva deve ser pautado na confirmação diagnóstica e identificação da etiologia da anemia, seguida pela correção da causa primária, suplementação com ferro oral por 3 a 6 meses e confirmação do sucesso terapêutico(FISBERG; LYRA; WEFFORT, 2018).

Deste modo, para as crianças com ADF confirmada ou suspeita, o sulfato ferroso é a melhor opção de tratamento, com a dosagem padrão recomendada de 3 a 6 mg/kg/dia de ferro elementar, variando conforme a gravidade da deficiência. A dose de 3 mg/kg de ferro elementar, administrada uma vez ao dia por um tempo mínimo de oito semanas (HAFEEZ; AHMAD, 1998; ZLOTKIN et al., 2001). A suplementação deve ser continuada visando a reposição dos estoques de ferro, o que varia entre dois a seis meses ou até obtenção de ferritina sérica maior que 15 $\mu$ g/dL (ressalvando a importância de que o valor alcance os valores esperados entre 30 e 300 $\mu$ g/dL). A interrupção precoce da terapia com ferro frequentemente leva a AID recorrente (FAQIH; KAKISH; IZZAT, 2006; HAFEEZ; AHMAD, 1998).

Para a obtenção de uma absorção ideal, o ferro deverá ser administrado entre as refeições e com água ou suco (de preferência de frutas cítricas), e produtos lácteos devem ser evitados. O ferro oral é melhor absorvido com o estômago vazio, além de ter sua absorção com maior nível de eficácia quando administrada com suco do que com leite, em uma análise foi observada a diferença de absorção de 13,7% contra 5,7% respectivamente (ABRAMS et al., 1996).

Apesar da eficácia, a adesão ao tratamento com sais ferrosos é geralmente baixa devido aos sintomas adversos frequentes (35% a 55%) e típicos da suplementação, como náuseas, vômitos, gosto metálico, pirose, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação. Assim, a dose ideal torna-se a dose tolerada pelo paciente (JUAREZ-VAZQUEZ; BONIZZONI; SCOTTI, 2002; HAFEEZ; AHMAD, 1998; LOPES; FERREIRA; BATISTA FILHO, 1999). Apesar disto, o sulfato ferroso ainda é o composto de escolha pelo Ministério da Saúde para os programas de suplementação no Sistema Único de Saúde (GODMAN; SCHAFER, 2015), o que se reflete em potencial abandono do tratamento ou da profilaxia.

No entanto, estudos controlados por placebo demonstraram que a suplementa-

ção com baixa dose de ferro (por exemplo, 3 mg / kg) e fórmulas fortificadas com ferro raramente causam sintomas gastrointestinais (POWERS; MAHONEY, 2019).

As formulações líquidas de ferro em alguns casos podem causar manchas cinzentas nos dentes ou gengivas. Esses efeitos passageiros podem ser evitados e minimizados escovando os dentes da criança, ou enxaguando a boca com água após a administração (POWERS; MAHONEY, 2019).

## 8.5 Fármacos

Uso interno (via oral, VO):

- Sulfato Ferroso - 40 mg de ferro elementar por comprimido
- Sulfato Ferroso - 25 mg/mL de ferro elementar em solução oral, uma gota equivale a 1,25mg de ferro elemento.
- Sulfato Ferroso - 5 mg/ mL de ferro elementar em xarope

Jacobs, Wood e Bird (2000), comparando a eficácia e segurança do uso de sulfato ferroso (100 mg 2x/dia por 12 semanas, n=47) e da ferripolimaltose (200 mg por 12 semanas, n=46) no tratamento de doadores de sangue com anemia ferropriva, constataram aumento similar da Hgb para os dois grupos. Em relação à incidência de efeitos adversos, observaram-se taxas de 44,7% com sulfato ferroso e de 17,5% com ferripolimaltose; e quanto à tolerância, observou-se taxa maior que 80% com a ferripolimaltose e de 60% com o sulfato ferroso. Dos pacientes que descontinuaram o tratamento, a principal causa foi náusea e ocorreu em 3% daqueles com ferripolimaltose e 19% dos pacientes que receberam sulfato ferroso.

Uma terceira opção seria o quelato de ferro. É um composto orgânico que apresenta excelente tolerabilidade e apenas, ocasionalmente provoca fenômenos gastrintestinais (sensação de plenitude, dores epigástricas, náuseas, constipação ou diarreia), que são freqüentemente observados com o uso dos compostos ferrosos orgânicos ou inorgânicos. A manifestação de reações de hipersensibilidade (sensação de calor, rubor, taquicardia, erupções cutâneas) é extremamente rara, ocorrendo quase que exclusivamente em indivíduos reconhecidamente alérgicos aos sais de ferro.

Uso intravenoso (IV):

- Sacarato de hidróxido férrico 100 mg de ferro injetável, frasco-ampola de 5 mL

## 8.6 Esquemas de administração

As doses terapêuticas usuais dos medicamentos preconizados neste Protocolo são:

Sulfato ferroso – tratamento: • crianças: 3 a 6 mg/kg/dia de ferro elementar, sem ultrapassar 60 mg/dia. Respeitando as particularidades do tratamento explicitadas no fluxograma.

Ferro Polimaltosado: 10 mL de solução oral = 100mg de ferro elementar, crianças de 1 a 12 anos devem ingerir, via oral, até 6 mL (60 mg de ferro elementar) por dia, preferencialmente próximo às refeições. Gotas: 50 mg de ferro elementar em 20 gotas. 1 gota = 2,5 mg de ferro elementar.

Quelato de ferro: Para o uso pediátrico, a dose diária de ferro a ser aplicada, calcula-se conforme a gravidade do caso e, salvo critério médico diferente, na base de 2,5 a 5,0 mg por kg de peso. Gotas: 50 mg de ferro elementar em 20 gotas. 1 gota = 2,5 mg de ferro elementar. Flaconetes: 50 mg de ferro elementar em cada flaconete (5 ml). Comprimidos: 30 mg de ferro elementar em cada comprimido de 150mg - 60 mg de ferro elementar em cada comprimido de 300mg

### **8.7 Tempo de tratamento**

O tratamento da ADF deverá ser, no mínimo, 8 semanas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012). Após a Hgb ter normalizado, deve ser continuado por período que varia de dois a seis meses visando a reposição das reservas de ferro do organismo (FISBERG; LIRA; WEFFORT, 2018) .

### **8.8 Monitorização e acompanhamento pós-tratamento**

Para verificar a resposta ao tratamento, todas as crianças deverão realizar exames laboratoriais. Isso permite monitorar a adesão à terapia e também a identificação das crianças que não respondem ao tratamento e justificam a consideração da terapia parenteral e realização de avaliações para determinar outras causas de anemia. Sendo que, o momento de realização da testagem pode variar conforme a gravidade da carência apresentada pela criança (POWERS et al., 2016).

Crianças que apresentam anemia leve (valores iniciais de Hgb 9 g/dl) devem ser reavaliadas com Hgb ou hemograma completo cerca de quatro semanas após o início do tratamento. Na anemia moderada ou grave (Hgb <9 g/dl) devem ser retestada 7 a 10 dias após o início do tratamento para avaliar a resposta inicial à terapia. As crianças que apresentam ADF moderada a grave em ambientes de vulnerabilidade social correm maior risco de perder o acompanhamento. Além disso, o acompanhamento precoce é útil para confirmar se o tratamento foi iniciado e permite avaliar a adesão ao tratamento (POWERS; MAHONEY, 2019).

É considerada adequada ao tratamento dos pacientes quando com anemia leve um aumento da Hgb de pelo menos 1 g/dl dentro de quatro semanas após seu início. Pacientes com anemia moderada ou grave devem apresentar aumento de pelo menos 1 g/dL nas primeiras duas semanas do início do tratamento (BAKER; GREER; PEDIATRICS, 2010).

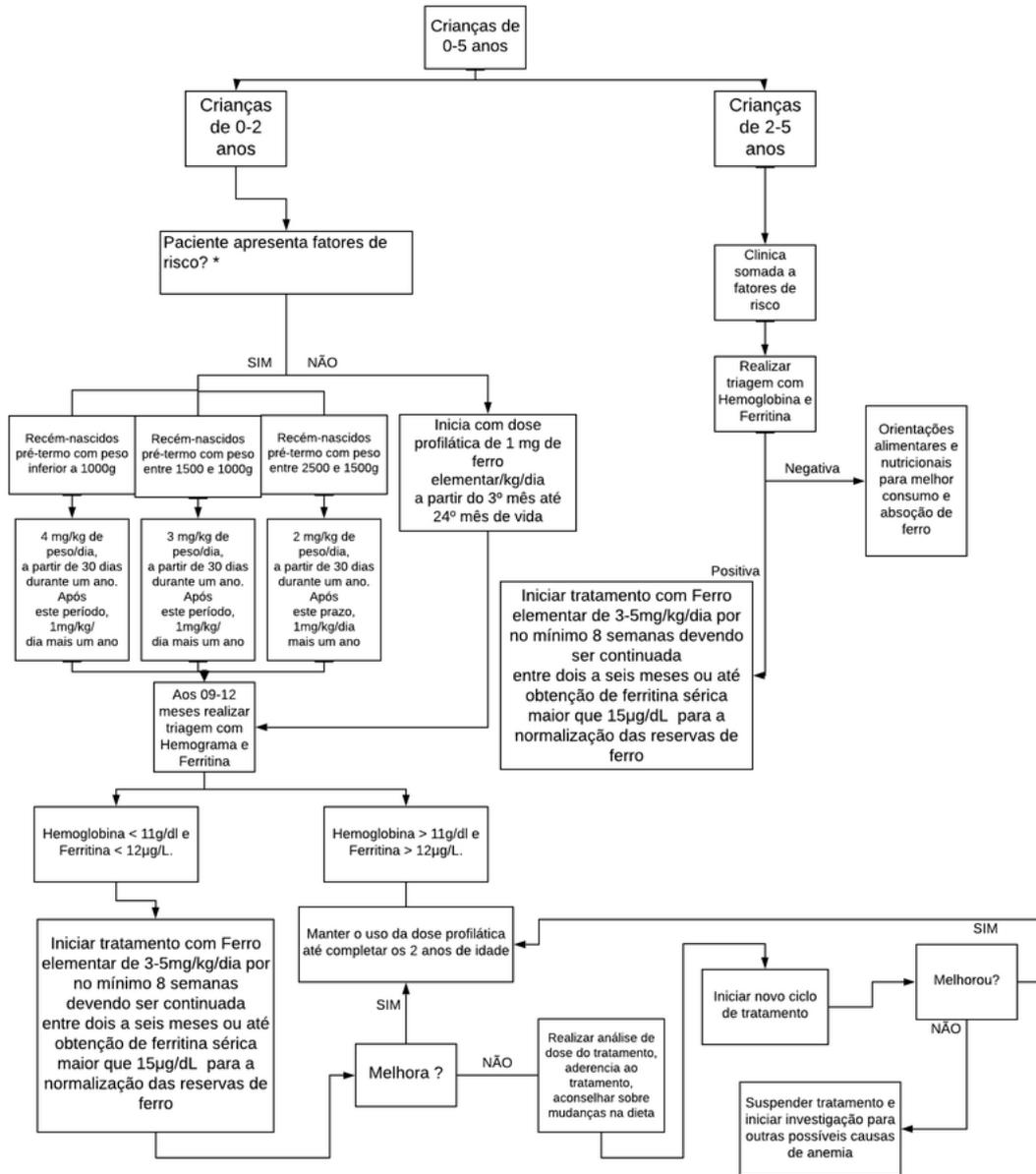
Após a verificação da resposta adequada, o ferro na dose terapêutica deve ser continuado. Testes laboratoriais adicionais podem ser realizados antes ou cerca de três meses após o início da terapia com ferro, incluindo hemograma completo, Hgb, volume corpuscular médio (MCV) e largura de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW) e dosagem da concentração sérica de ferritina também deverá ser realizada, pois, é útil para reforçar o diagnóstico de ADF e determinar a necessidade de mais terapia com ferro para reabastecer os estoques de ferro (POWERS; MAHONEY, 2019).

Após a realização do diagnóstico clínico e laboratorial da anemia de causa ferropênica nas crianças menores de cinco anos, a monitorização e o acompanhamento pós-tratamento desta patologia será realizado no ambulatório de pediatria geral ou puericultura. Todos deverão ser acompanhados para a verificação da aderência ao tratamento e da avaliação dos efeitos adversos do uso do ferro.

Pacientes que não demonstram um aumento adequado de Hgb, conforme descrito acima, devem ser reavaliados. As causas potenciais de ADF recorrente ou refratária incluem tratamento ineficaz (não adesão ou dosagem incorreta), diagnóstico incorreto, dieta baixa em ferro persistente ou perda, ou má absorção contínua de sangue (POWERS et al., 2016). Durante a avaliação ambulatorial deverá ser questionado se o suplemento foi administrado na dose e, no momento adequado, se foram feitas as modificações apropriadas na dieta e se houve alguma doença intercorrente significativa que possa ter alterado o curso da suplementação. Caso o tratamento tenha ocorrido corretamente demais causas de anemia deverão ser investigadas e corretamente manejadas pela equipe pediátrica.

## 9 FLUXOGRAMA

Figura 1 – Baseado no Programa Nacional de Suplementação de Ferro - MS; Consenso sobre Anemia Ferropriva - SBP



\* História direcionada incluindo:

- Dieta e outros fatores de risco para IDA (prematuridade, consumo excessivo de leite de vaca, amamentação sem complementação de ferro)
- Patologias ou demais problemas médicos previos que possam ter causado a anemia (perda de sangue, mal absorção férrica, problemas do trato gastrointestinal, distúrbios hepáticos e inflamatórios)
- Histórico familiar de anemia ou hemoglobinopatias

Caso especial:

Crianças saudáveis com anemia ferropênica grave apresentando concentração de hemoglobina  $\text{Hb} < 6 \text{ g/dl}$  ou  $\text{HT} < 20\%$ , deveram receber por infusão intravascular, em uma dose de  $10-15 \text{ ml/kg}$ . Nesta situação é esperado um aumento a cima de  $2-3 \text{ g/dl}$  na hemoglobina.

## Referências

- ABRAMS, S. et al. Absorption by 1-year-old children of iron supplement given with cow's milk or juice. **Pediatr Res**, v. 39, n. 1, p. 171 – 175, jan 1996.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. The Use of Whole Cow's Milk in Infancy. **Pediatrics**, v. 89, n. 6, p. 1105 – 1109, 1992.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON NUTRITION. Iron fortification of infant formulas. **Pediatrics**, v. 104, p. 119 – 123, 1999.
- ASSUNÇÃO, M. et al. Anemia em menores de seis anos: estudo de base populacional em Pelotas, RS. ;41:328-35. **Rev Saude Publica.**, 2007.
- AUERBACH, M. M. UpToDate: Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2019.
- BAKER, R. D.; GREER, F. R.; PEDIATRICS, C. on Nutrition American Academy of. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). **Pediatrics**, v. 126, p. 1040 – 50, 10 2010.
- BENOIST, B. de et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia. **World Health Organization**, Geneva, 2008.
- BEUCHER, G. et al. Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, v. 40, n. 3, p. 185 – 200, 2011.
- BRASIL . Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. **Resolução nº. 150, de 13 de abril de 2017**, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDS, 2006. Série G. Estatística e Informação em Saúde. Brasília, p. 253 – 254, 2009.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. **Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica**, Brasília, 2013.
- BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anemia por deficiência de ferro. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**, 2014. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Anemia-por-Deficiencia-de-Ferro.pdf>.
- BUENO, M. et al. Prevalência e fatores associados à anemia entre crianças atendidas em creches públicas de São Paulo. **Rev Bras Epidemiol.**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 462 – 470, 2006.
- CAMASCHELLA, C. Iron-deficiency anemia. **The New England journal of medicine**, v. 372, p. 1832 – 43, 5 2015.
- CAMPOS, L. et al. Transfusão de hemocomponentes em crianças: o quê, quando e como usar? **Residpediatr**, v. 5, n. 1, p. 14 – 20, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. **MMWR, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**, Atlanta, GA, USA, 1998.

COLLARD, K. J. Iron homeostasis in the neonate. **Pediatrics**, v. 123, p. 1208 – 16, 4 2009.

DALLMAN PR; REEVES JD. Laboratory diagnosis of iron deficiency and iron. In: Stekel A (ed.). **Iron nutrition in infancy and childhood. Nestlé Nutrition Workshop Series**. New York: Raven Press: [s.n.], 1984. cap. 4, p. 11 – 44.

DEMAEYER E. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: WHO, 1989.

DEMAEYER, E.; ADIELS-TEGMAN, M. The prevalence of anaemia in the world. **World Health Stat Q.**, v. 38, n. 3, p. 302 – 316, 1985.

EDEN, A. N.; SANDOVAL, C. Iron deficiency in infants and toddlers in the United States. **Pediatric hematology and oncology**, v. 29, p. 704 – 9, 10 2012.

FAQIH, A.; KAKISH, S.; IZZAT, M. Effectiveness of intermittent iron treatment of two- to six-year-old Jordanian children with iron-deficiency anemia. **Food Nutr Bull**, v. 27, n. 3, p. 220 – 227, sep 2006.

FISBERG, M.; LYRA, I.; WEFFORT, V. CONSENSO SOBRE ANEMIA FERROPRIVA: MAIS QUE UMA DOENÇA, UMA URGÊNCIA MÉDICA! **Sociedade Brasileira de Pediatria**, n. Nº 2, Junho 2018.

FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA. Situação mundial da infância. Brasília (DF), 1998.

GARCIA, L. F. M.; VARINI FILHO, C. A.; NISHINO, K. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM CRIANÇAS DE 0 A 12 ANOS EM UMA UNIDADE DE PRONTO-ATENDIMENTO EM SANTA MARIA-RS. 2011.

GODMAN, L.; SCHAFER, A. I. Anemias microcíticas e hipocrômicas. In: GODMAN, L.; SCHAFER, A. I. (Ed.). **Goldman's Cecil medicine**. 25. ed. New York: Elsevier, 2015. cap. 159.

GRANTHAM-MCGREGOR, S.; ANI, C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. **The Journal of nutrition**, v. 131, p. 649S–666S; discussion 666S–668S –, 2 2001.

GREIG, A. et al. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. **J Nutr Sci**, v. 2, n. 14, p. 1 – 14, apr 2013.

GROTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular, v. 32, n. 2, p. 22 – 28, 06 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000800005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800005&lng=en&nrm=iso).

HAFEEZ, A.; AHMAD, P. Iron deficiency anaemia: continuous versus intermittent treatment in anaemic children. **J Pak Med Assoc**, v. 48, n. 9, p. 269 – 272, 1998.

- HAIDER, B. A. et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 347:f3443, 2013.
- HOPKINS, D. et al. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study. **Archives of disease in childhood**, v. 92, p. 850 – 4, 6 2007.
- HORWITZ A. . El costo de la malnutrición. In: Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia alimentaria y nutricional en las Americas. Washington (DC); p. 19-54. [OPS ¾ Publicación Científica, 516]. 1989.
- HUTCHINSON, C. A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young? **European journal of nutrition**, v. 55, p. 2179 – 97, 2 2016.
- JACOBS, P.; WOOD, L.; BIRD, A. Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. **Hematology**, v. 5, n. 1, p. 77 – 83, 2000.
- JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO, A. de A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Rev. paul. pediatr**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 90 – 98, mar 2009.
- JUAREZ-VAZQUEZ, J.; BONIZZONI, E.; SCOTTI, A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. **BJOG**, v. 109, n. 9, p. 1009 – 1014, 2002.
- KASSEBAUM, N. J.; 2013, G. The Global Burden of Anemia. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 30, n. 2, p. 247 – 308, 2016.
- KASSEBAUM, N. J. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. **Blood**, v. 123, p. 615 – 24, 12 2013.
- KIVIVUORI, S. et al. Oral iron is sufficient for erythropoietin treatment of very low birth-weight infants. **Eur J Pediatr**, v. 158, n. 2, p. 147 – 151, Feb 1999.
- KLEINMAN, R. E.; GREER, F. R.; PEDIATRICS, A. A. of. Nutritional needs of the preterm infant. In: KLEINMAN, R. E.; GREER, F. R.; PEDIATRICS, A. A. of (Ed.). **Pediatric nutrition: policy of the american academy of pediatrics**. 7. ed. Illinois: Elk Grove Village, 2014.
- KREBS, N. F.; DOMELLÖF, M.; ZIEGLER, E. Balancing Benefits and Risks of Iron Fortification in Resource-Rich Countries. **J. Pediatr**, v. 167, p. S20 – S25, 2015.
- LEAL, L. et al. Prevalência da anemia e fatores associados em crianças de seis a 59 meses de Pernambuco. **Rev Saude Publica**, v. 45, p. 457 – 466, 2011.
- LEE, T. W. et al. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 6, p. 267 – 75, 3 2012.
- LOPES, M.; FERREIRA, L.; BATISTA FILHO, M. [Use of daily and weekly ferrous sulfate to treat anemic childbearing-age women]. **Cad Saude Publica.**, v. 15, n. 4, p. 799 – 808, 1999.

LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. **Lancet (London, England)**, v. 387, p. 907 – 16, 8 2015.

MCDONAGH, M. et al. Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review. **Pediatrics**, v. 135, n. 4, p. 723 – 733, 2015.

MCMILLAN, J. A. et al. Iron absorption from human milk, simulated human milk, and proprietary formulas. **Pediatrics**, v. 60, p. 896 – 900, 12 1977.

MURRAY-KOLB, L.; BEARD, J. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. **Am J Clin Nutr**, v. 85, n. 3, p. 778 – 787, 2007.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, OFFICE OF DIETARY SUPPLEMENTS. **Dietary supplement fact sheet: Iron**. 2010. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>.

NEAD, K. G. et al. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. **Pediatrics**, v. 114, p. 104 – 8, 7 2004.

OHLS, R. Evaluation and treatment of anemia in the neonate. In: CHRISTENSEN, R. E. (ed.). **Hematologic Problems of the Neonate**. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p. 137. –.

OLIVEIRA, R. et al. Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré-escolares da Paraíba. **Rev Saude Publica**, v. 36, p. 1 – 11, 2002.

OSÓRIO, M.; LIRA, P.; ASHWORTH, A. Factors associated with Hb concentration in children aged 6–59 months in the State of Pernambuco, Brazil. **Br J Nutr.**, v. 91 91, n. 2, p. 307 – 314, 2004.

OSÓRIO, M. M. Fatores determinantes da anemia em crianças. **J Pediatr**, v. 78, n. 4, p. 269 – 278, 2002.

PAIVA, A. A.; RONDÓ, P. H.; GUERRA-SHINOHARA, E. M. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Revista de Saúde Pública**, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, v. 34, n. 4, p. 421 – 426, 08 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102000000400019&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000400019&lng=en&nrm=iso).

PERNAMBUCO. Anemia ferropriva. **Governo do Estado de Pernambuco/HEMOPE**, Recife, 1989.

PINHAS-HAMIEL, O. et al. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27, n. 3, p. 416 – 418, mar 2003.

PIZARRO, F. et al. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. **J Pediatr**, v. 118, n. 5, p. 687 – 692, may 1991.

POWERS, J. M. et al. Deficiencies in the Management of Iron Deficiency Anemia During Childhood. **Pediatric blood & cancer**, v. 63, p. 743 – 5, 1 2016.

POWERS, J. M.; MAHONEY, H. D. UpToDate: iron deficiency in infant and children < 12 years: treatment. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, 2019a.

- POWERS, J. M.; MAHONEY, J. D. H. **Iron deficiency in infants and children <12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis**. 2019b. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 15 jun 2019.
- RAHIMY, M. C. et al. When to start supplementary iron to prevent iron deficiency in early childhood in sub-Saharan Africa setting. **Pediatric blood & cancer**, v. 48, p. 544 – 9, 1 2007.
- ROSS, C. et al. Nutrição moderna de Shils na saúde e na doença. Manole, Barueri, v. 11<sup>a</sup> ed, p. p1672 –, 2009.
- SANTOS, I. dos et al. Prevalência e fatores associados à ocorrência de anemia entre menores de seis anos de idade em Pelotas, RS. – **Revista Brasileira de Epidemiologia (2004)**, 2004.
- SCHRIER, S.; AUERBACH, M. UpToDate: Treatment of the Adult with Iron Deficiency Anemia. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2015.
- SILLA, L. et al. High prevalence of anemia in children and adult women in southern Brazil in Brazil. **PLoS One.**, v. 8, n. 7e68805, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Anemia ferropriva em lactentes: uma revisão com foco na prevenção. **Departamento de Nutrologia**, São Paulo, 2012. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/Documento\\_def\\_ferro200412.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/Documento_def_ferro200412.pdf).
- SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. **Manual de Instrução programada: HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA: ANEMIAS E POLICITEMIAS**. 2<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Centro de Estudos Alfa, 2005. 196 p.
- TERUYA, J. Red blood cell transfusion in infants and children: indications. **UpToDate**, Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-transfusion-in-infants-and-children-indications?search=red-blood-cell-transfusion-in-infants-and-children-indications&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-transfusion-in-infants-and-children-indications?search=red-blood-cell-transfusion-in-infants-and-children-indications&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- TORRES, M.; SATO, K.; QUEIROZ, S. Anemia em crianças menores de 2 anos atendidas nas Unidades Básicas de Saúde no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 28, p. 290 – 294, 1994.
- VIEIRA, A. et al. Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public day care centers. **83(4):370-6. J Pediatric**, (Rio J), 2007.
- VIEIRA, R. et al. Prevalência e fatores de risco para anemia em crianças pré-escolares do Estado de Alagoas, Brasil. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v. 10, p. 107 – 116, 2010.
- VIZIA, B. de et al. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 14, p. 21 – 6, 1 1992.
- WHO. Control of nutritional anaemia with special reference to iron deficiency. **Technical Report Series, 580**, Geneva, 1975.

WHO. Global strategy for infant and young child feeding. **World Health Organization**, Geneva, 2001.

WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO\\_NM\\_H\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NM_H_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1).

WHO. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. **World Health Organization**, Geneva, 2017a.

WHO. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. **World Health Organization**, Geneva, 2017b.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6 - 23 months of age. 2011.

ZLOTKIN, S. et al. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. **pediatrics**, v. 108, n. 3, p. 613 – 616, 2001.