



**BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**VÂNIA RODRIGUES DOS SANTOS**

**O EFEITO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA PREMATURIDADE:  
CONSEQUÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E COGNITIVO  
INFANTIL**

Conceição do Coité - BA

2025

**VÂNIA RODRIGUES DOS SANTOS**

**O EFEITO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA PREMATURIDADE:  
CONSEQUÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E COGNITIVO  
INFANTIL**

Artigo científico apresentado à Faculdade da Região Sisaleira como Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Monique Aguiar

Conceição do Coité - BA

2025

Ficha Catalográfica elaborada por:  
Keite Birne de Lira – Bibliotecária  
CRB: 5/1953

S237 Santos, Vânia Rodrigues dos  
O efeito da deficiência de ferro na prematuridade: consequências  
no desenvolvimento neurológico e cognitivo infantil / Vânia  
Rodrigues dos Santos. – Conceição do Coité: FARESI, 2025.  
23f.;

Orientadora: Profa. Monique Aguiar  
Artigo científico (bacharel) em Biomedicina. – Faculdade da  
Região Sisaleira - FARESI. Conceição do Coité, 2025.

1. Anemia ferropriva. 2. Prematuro. 3. Desenvolvimento  
neurológico. 4. Ferro. 5. Suplementação nutricional. I. Faculdade da  
Região Sisaleira – FARESI. II. Aguiar, Monique. III. Título.

CDD: 616.1527

**VÂNIA RODRIGUES DOS SANTOS**

**O EFEITO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA PREMATURIDADE:  
CONSEQUÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E COGNITIVO  
INFANTIL**

**Artigo científico apresentado como requisito parcial para obtenção do título  
de Bacharel em Biomedicina pela Faculdade da Região Sisaleira.**

**Aprovado em 05 de junho de 2025.**

**Banca Examinadora:**

**Monique Mota Aguiar / docente.monique.aguiar@faresi.edu.br**

**Isla Costa Silva / docente.isla.silva@faresi.edu.br**

**Bárbara Naiane Souza Silva Pereira / docente.barbara.silva@faresi.edu.br**

**Rafael Reis Bacelar Antón / Rafael.anton@faresi.edu.br**



**Rafael Reis Bacelar Antón**

**Presidente da banca examinadora  
Coordenação de TCC – FARESI**

**Conceição do Coité – BA**

**2025**

# O EFEITO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA PREMATURIDADE: CONSEQUÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E COGNITIVO INFANTIL

Vânia Rodrigues dos Santos<sup>1</sup>

Orientador: Monique Aguiar <sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A anemia ferropriva (AF) e a deficiência de ferro (DF) em recém-nascidos prematuros representam um grave problema de saúde pública, com consequências significativas no desenvolvimento neurológico e cognitivo. **Metodologia:** Este estudo, uma revisão de literatura descritiva e exploratória, buscou avaliar artigos originais e revisões publicados nos últimos dez anos nas bases SciELO, PubMed, LILACS e Google Acadêmico. **Resultados:** Foram selecionados nove estudos que abordavam a relação entre AF/DF e desenvolvimento neurológico em prematuros, publicados entre 2015 e 2023 em países da América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia. **Discussão:** Os estudos indicam que a prematuridade está associada a reservas insuficientes de ferro, agravadas por fatores como crescimento pós-natal acelerado, perdas sanguíneas e nutrição inadequada. A DF no período perinatal compromete processos críticos como mielinização, neurotransmissão e plasticidade sináptica, levando a déficits cognitivos, motores e comportamentais persistentes, incluindo prejuízos na memória, atenção e funções executivas. A avaliação laboratorial, com marcadores como ferritina, protoporfirina de zinco (ZnPP/H) e hemoglobina de reticulócitos, é essencial para o diagnóstico precoce, uma vez que os sintomas clínicos surgem tardiamente. A suplementação de ferro demonstra eficácia na redução dos impactos hematológicos e neurológicos, especialmente quando iniciada precocemente, melhorando parâmetros de desenvolvimento mental e reduzindo complicações a longo prazo. No entanto, o manejo requer cautela, pois doses excessivas podem levar a estresse oxidativo, exigindo monitoramento rigoroso por meio de exames especializados e acompanhamento multidisciplinar. Nesse contexto, o biomédico desempenha papel fundamental na análise precisa dos marcadores hematológicos e metabólicos, contribuindo para decisões clínicas mais assertivas. **Conclusão:** A integração entre diagnóstico laboratorial, suplementação individualizada e acompanhamento neuropsicomotor é crucial para minimizar os efeitos deletérios da AF/DF nessa população vulnerável.

**Palavras-chave:** Anemia ferropriva; Prematuro; Desenvolvimento neurológico; Ferro; Suplementação nutricional.

# EFFECT OF IRON DEFICIENCY IN PREMATURE: CONSEQUENCES FOR NEUROLOGICAL AND COGNITIVE DEVELOPMENT IN CHILDREN

Vânia Rodrigues dos Santos<sup>1</sup>

Orientador: Monique Aguiar<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Iron deficiency anemia (IDA) and iron deficiency (ID) in preterm newborns represent a serious public health issue, with significant consequences for neurological and cognitive development. **Methods:** This study, a descriptive and exploratory literature review, aimed to evaluate original articles and review papers published over the past ten years in the SciELO, PubMed, LILACS, and Google Scholar databases. **Results:** Nine studies published between 2015 and 2023 in countries from North America, Europe, and Asia were selected for their focus on the relationship between IDA/ID and neurological development in preterm infants. **Discussion:** Studies indicate that prematurity is associated with insufficient iron stores, worsened by factors such as accelerated postnatal growth, blood loss, and inadequate nutrition. Iron deficiency during the perinatal period impairs critical processes such as myelination, neurotransmission, and synaptic plasticity, resulting in persistent cognitive, motor, and behavioral deficits, including impairments in memory, attention, and executive functions. Laboratory assessment using markers such as ferritin, zinc protoporphyrin (ZnPP/H), and reticulocyte hemoglobin is essential for early diagnosis, as clinical symptoms tend to appear later. Iron supplementation has shown effectiveness in reducing hematological and neurological impacts, particularly when initiated early, improving mental development indicators and decreasing long-term complications. However, careful management is required, as excessive doses may lead to oxidative stress, necessitating close monitoring through specialized tests and multidisciplinary follow-up. In this context, the biomedical scientist plays a key role in the accurate analysis of hematological and metabolic markers, contributing to more assertive clinical decision-making. **Conclusion:** The integration of laboratory diagnostics, individualized iron supplementation, and neuropsychomotor monitoring is crucial to minimizing the harmful effects of IDA and ID in this vulnerable population.

**Keywords:** Anemia, Iron-deficiency; Infant, Premature; Neurodevelopment; Iron; Dietary Supplements.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2017), a anemia é uma condição clínica caracterizada pela redução do número de glóbulos vermelhos (eritrócitos) ou pela diminuição da hemoglobina no sangue abaixo dos níveis normais. Embora possa ser causada por diversas condições clínicas como doenças hemolíticas e aplasia medular, a anemia decorrente da deficiência de vitaminas e minerais, especialmente o ferro, é a forma mais prevalente globalmente (Cappellini; Musallam; Taher, 2020).

A anemia ferropriva (AF) ocorre quando a ingestão, absorção ou reservas de ferro são insuficientes para a produção adequada de eritrócitos. Entre os principais fatores associados a essa condição está o aumento das necessidades fisiológicas, a ingestão inadequada de ferro, a má absorção e a perda crônica (De Santis, 2019). Essa deficiência afeta principalmente crianças, mulheres em idade reprodutiva e populações de países de baixa e média renda, com prevalência variável entre regiões e grupos populacionais (Pasricha *et al.*, 2020).

Estudos indicam que cerca de 24,3% da população mundial sofre com a anemia, totalizando aproximadamente 2 bilhões de pessoas (BRASIL, 2024). Entre crianças menores de cinco anos, essa prevalência global chega a 47,4%, tornando esse grupo particularmente vulnerável (Souza; Machado; Fiorini, 2024). No Brasil, a anemia ferropriva continua sendo um problema relevante de saúde pública, afetando 29,4% das mulheres e mais de 50% das crianças, especialmente nas regiões com maior índice de pobreza (BRASIL, 2024). Entre 2019 e 2023, foram registrados 63.103 casos da doença no país, com uma taxa de incidência de 31,07 casos por 100.000 habitantes (Silva; Castro, 2024).

Países com um alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) apresentam menor prevalência de AF (Petry *et al.*, 2016). No entanto, como demonstrado pelos dados epidemiológicos, a condição ainda representa um desafio significativo em países em desenvolvimento, onde a prevenção e o tratamento são insuficientes. Além de ser uma preocupação de saúde pública global, a anemia ferropriva na gestação pode comprometer o desenvolvimento do feto e aumentar o risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Como consequência, recém nascidos podem apresentar déficits no desenvolvimento motor e cognitivo, além de maior

suscetibilidade a infecções, reforçando a necessidade de uma intervenção precoce (German; Juul, 2021).

A anemia ferropriva em prematuros (nascidos com menos de 37 semanas de gestação) está associada a complicações graves no desenvolvimento neurológico e motor. Estudos demonstram que a deficiência de ferro e a anemia ferropriva nesses recém-nascidos podem impactar negativamente o desenvolvimento cerebral tanto a curto quanto a longo prazo. Isso inclui atrasos na condução nervosa, padrões de sono interrompidos, memória de reconhecimento prejudicada e escores de desenvolvimento global mais baixos, o que pode persistir até a idade adulta. Além disso, a deficiência de ferro está relacionada à redução da conectividade estrutural cerebral e ao comprometimento do desenvolvimento motor, efeitos que podem ser atenuados com a suplementação adequada de ferro. Diante desses impactos, a detecção precoce e a intervenção nutricional são essenciais para minimizar os prejuízos dessa condição e promover um desenvolvimento saudável (German; Juul, 2021; Bakoyiannis *et al.*, 2015; Mccarthy; Murray; Kiely, 2022).

Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo investigar o impacto da anemia ferropriva e da deficiência de ferro no desenvolvimento neurológico e cognitivo de prematuros, identificando suas complicações e propondo intervenções para prevenir e reduzir seus efeitos negativos.

## **2 METODOLOGIA**

Este estudo trata-se uma revisão de literatura de caráter descritivo e exploratório. A pesquisa foi conduzida no período de fevereiro a maio de 2025 e seguiu etapas que incluíram a formulação da questão de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca e seleção dos estudos, extração e análise dos dados e a síntese dos achados. Com base nessa estrutura, formulou-se a seguinte questão: "Qual é o impacto da anemia ferropriva e da deficiência de ferro no desenvolvimento neurológico e cognitivo de prematuros?".

A busca dos estudos foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo *SciELO*, *LILACS*, *PubMed* e *Google Acadêmico*. Para a busca, foram utilizados descritores controlados e não controlados combinados com operadores booleanos, como "anemia ferropriva", "deficiência de ferro", "prematuros", "desenvolvimento neurológico" e "cognição". Os critérios de inclusão adotados contemplaram artigos publicados nos últimos dez anos, estudos originais,

clínicos, epidemiológicos e experimentais que abordassem diretamente a relação entre anemia ferropriva, deficiência de ferro e desenvolvimento neurológico e cognitivo em prematuros, e publicações disponíveis em português, inglês e espanhol. Por outro lado, foram excluídos artigos que não abordassem a população-alvo, dissertações, teses, resumos de congressos e estudos com metodologia inadequada ou de baixa qualidade metodológica após avaliação crítica.

Após a busca inicial, foram identificados 95 artigos, que passaram por um processo de triagem com a leitura dos títulos e resumos. Desses, doze atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para leitura na íntegra. Os estudos incluídos foram analisados quanto ao tipo de pesquisa, metodologia empregada e principais achados. Para a extração e síntese dos dados, utilizou-se um instrumento padronizado, garantindo a organização das informações e permitindo a comparação entre os estudos. A análise buscou identificar padrões de evidências, discrepâncias entre os achados e implicações para a prática clínica e futuras pesquisas.

### **3 RESULTADOS**

Foram incluídos doze estudos publicados entre 2015 e 2023, abrangendo países da América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia (quadro 1). Dentre esses, dez foram artigos de revisão narrativa e dois foram revisões sistemáticas. A maioria dos trabalhos teve como foco populações de recém-nascidos prematuros ou lactentes de baixo peso ao nascer, com ênfase na suplementação de ferro, seus efeitos sobre o desenvolvimento neurológico, estado hematológico e crescimento. As revisões sistemáticas analisaram diretamente os efeitos da suplementação de ferro, enquanto os estudos narrativos exploraram aspectos fisiológicos, mecanismos patológicos da deficiência de ferro e estratégias para detecção e intervenção precoce. A distribuição geográfica dos estudos demonstra um interesse internacional consistente na temática, com contribuições relevantes do Brasil, China, EUA, Espanha, Irlanda, Grécia e Bangladesh.

**Quadro 1-** Artigos incluídos na revisão

<b>Referência</b>	<b>Local de publicação</b>	<b>Metodologia / Desenho do estudo</b>	<b>Objetivo do estudo</b>
(Al mamun; Ghanil, 2017)	Bangladesh	Artigo de revisão	Revisar os papéis de vários micronutrientes, especificamente ferro e zinco, em crianças
(Bakoyiannis et al., 2015)	Grécia	Artigo de revisão	Resumir os caminhos fisiopatológicos subjacentes que conectam diretamente a deficiência de ferro (ID) com desfechos neurodesenvolvimentais adversos
(Gaiva et al., 2021)	Brasil	Artigo de revisão	Apresentar diretrizes e estratégias de cuidado integral ao recém-nascido pré-termo e a sua família, com foco na prática multiprofissional e na humanização do atendimento em unidades de terapia intensiva neonatal
(Georgieff., 2017)	EUA	Artigo de revisão	Destacar a necessidade de métodos mais eficazes para detectar e monitorar a deficiência de ferro (DI) no cérebro em desenvolvimento antes que ocorram disfunções neurológicas
(German; JUUL, 2021)	EUA	Artigo de revisão	Avaliar a importância do ferro para a função e o desenvolvimento do cérebro na população neonatal e revisar os principais desafios para superar o desequilíbrio de ferro em neonatos
(Gisslen; Rao; Georgieff, 2023)	EUA	Artigo de revisão	Entender os impactos da deficiência de ferro no cérebro em desenvolvimento e avaliar intervenções para mitigar esses efeitos, explorando biomarcadores para monitoramento precoce.
<i>Continua</i>			
(Loggetto et al., 2024)	Brasil	Artigo de revisão	Atualizar as recomendações para o diagnóstico, prevenção e tratamento da

			deficiência de ferro e anemia ferropriva em crianças, com foco na prática clínica pediátrica baseada em evidências
(Mccarthy, Dempsey, Kiely, 2019)	Irlanda	Revisão sistemática	Avaliar os efeitos da suplementação enteral de ferro sobre o estado de ferro, crescimento, desenvolvimento neurológico e desfechos clínicos adversos em prematuros e lactentes de baixo peso.
(Moreno-Fernandez et al., 2019)	Espanha	Revisão sistemática	Analisar a influência e os efeitos do ferro nos parâmetros hematológicos, crescimento e desenvolvimento de prematuros
(Wang et al., 2019)	China	Artigo de revisão	Sumarizar o estado do metabolismo do ferro na primeira infância e sua relação com o desenvolvimento cerebral, com foco especial no impacto da desregulação do ferro em recém-nascidos prematuros.
(Pereira; Santos, 2020)	Brasil	Artigo de revisão	Fornecer fundamentos teóricos e práticos sobre hematologia e hemoterapia, abordando fisiopatologia, diagnóstico laboratorial, interpretação de exames e condutas terapêuticas, com foco no papel do biomédico e outros profissionais da saúde no processo diagnóstico
(Xu; Li; Shen, 2018)	China	Artigo de revisão	Revisar o impacto da deficiência de ferro (DI) no neurodesenvolvimento de bebês prematuros
Fonte: os próprios autores			

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 FISIOLOGIA DO FERRO E DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO NORMAL

O ferro é um metal de transição essencial para o funcionamento celular, atuando como catalisador em diversas reações enzimáticas, como nas oxidases, oxigenases e antioxidantes. Seu metabolismo no organismo é cuidadosamente regulado por meio do armazenamento, reutilização e absorção intestinal, pois tanto a sobrecarga quanto a deficiência desse mineral podem ter efeitos prejudiciais ao organismo. A regulação desse processo ocorre principalmente através da hepcidina hepática, um hormônio que em situações de excesso de ferro, inibe sua liberação para a corrente sanguínea, enquanto que, em momentos de deficiência, permite uma maior absorção intestinal desse mineral (Wang et al., 2019; German; Juul, 2021).

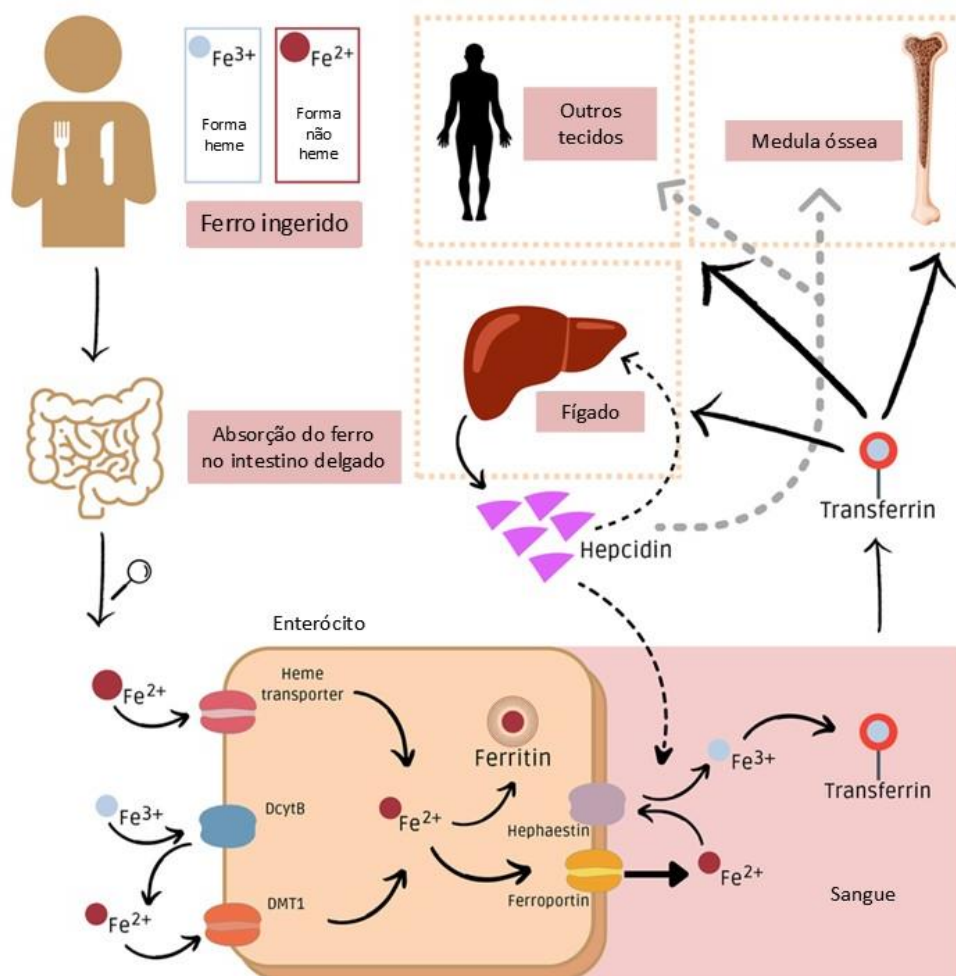
O ferro dietético, presente predominantemente em fontes de baixo peso molecular, é absorvido após ser reduzido de sua forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) para ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), permitindo sua captação pelas células intestinais via o transportador de metal divalente 1 (DMT1). Dentro dos enterócitos, esse mineral pode ser armazenado na ferritina ou exportado para a circulação por meio da ferroportina (figura 1). Na circulação, é novamente oxidado a  $\text{Fe}^{3+}$  e se liga à transferrina, que o transporta para os diversos tecidos e órgãos do corpo (Bakoyiannis *et al.*, 2015).

No cérebro, o transporte do mineral ocorre através da barreira hematoencefálica e do plexo coróide, utilizando a via TfR-DMT1-Fpn. Neurônios captam ferro ligado à transferrina (Tf) por meio dos receptores TfRs, enquanto astrócitos e microglia captam ferro não ligado à transferrina (NTf) via DMT-1. Esse transporte pode ser intensificado em condições inflamatórias, o que pode afetar a homeostasia do mineral no sistema nervoso central. A regulação do ferro no cérebro é controlada pelo sistema IRP-IRE, que ajusta a expressão de proteínas envolvidas na captação, armazenamento e exportação do mineral. Em situações de deficiência, os IRPs estabilizam os mRNAs de TfR1 e DMT-1, aumentando a captação, enquanto que, em excesso, há redução dessa captação e aumento do armazenamento (Wang et al., 2019).

Esse micronutriente desempenha um papel essencial nos processos de maturação cerebral, especialmente na mielinização e na manutenção da homeostase energética e dos neurotransmissores, de modo que sua absorção máxima pelo cérebro coincide com o período de máxima mielinização. Ele também é crucial para o funcionamento adequado dos oligodendrócitos e das células da micróglia, que são fundamentais para o desenvolvimento saudável do sistema nervoso central (Wang et al., 2019; Bakoyiannis *et al.*, 2015).

Portanto, o equilíbrio adequado de ferro é indispensável para o desenvolvimento neurológico saudável, com implicações importantes para a maturação cerebral. Sua deficiência durante períodos críticos de desenvolvimento pode resultar em danos no cérebro e afetar o desenvolvimento cognitivo e motor a longo prazo.

**Figura 1- Metabolismo do ferro**



Fonte: Ellwanger *et al*, 2022

#### 4.2 DEFICIÊNCIA DE FERRO E PREMATURIDADE

A deficiência de ferro é uma condição prevalente em recém-nascidos prematuros, afetando entre 25% e 80% desses indivíduos em algum momento da infância (Wang *et al.*, 2019). Esse quadro está intimamente relacionado ao desenvolvimento fetal, uma vez que mais de 80% das reservas de ferro do recém-nascido são adquiridas durante o terceiro trimestre da gestação. Conseqüentemente, a maioria dos prematuros nasce com menos da metade do quantitativo de ferro em comparação aos nascidos a termo (Wang *et al.*, 2019). Além da idade gestacional, os estoques de ferro ao nascimento são influenciados pelo peso do recém-nascido, sendo este considerado o principal fator de risco para a deficiência desse elemento (Xu; Li; Shen, 2018; Moreno-Fernandez *et al.*, 2019).

A formação dos estoques fetais de ferro pode ser ainda mais comprometida por condições maternas que interferem no transporte ativo desse elemento pela placenta. Entre essas condições, destacam-se diabetes mellitus, hipertensão arterial induzida pela gestação, tabagismo e obesidade (German; Juul, 2021; Moreno-Fernandez *et al.*, 2019). Adicionalmente, a deficiência de ferro grave em gestantes parece impactar diretamente os estoques de ferro do neonato, especialmente nos casos de prematuridade (Wang *et al.*, 2019).

Após o nascimento, os prematuros enfrentam desafios adicionais que exacerbam o risco de deficiência de ferro. O rápido crescimento pós-natal, característico dessa população, leva a um consumo acelerado das reservas de ferro (Wang *et al.*, 2019). Além disso, a anemia da prematuridade é frequentemente agravada por fatores como eritropoiese reduzida e perdas sanguíneas decorrentes de flebotomias frequentes, procedimento que remove aproximadamente 3,46 mg de ferro elementar para cada grama de hemoglobina perdida (Wang *et al.*, 2019; Xu; Li; Shen, 2018; Gisslen; Rao; Georgieff, 2023). Outro aspecto relevante é a prática do clameamento tardio do cordão umbilical, que está associada a maiores reservas corporais de ferro e menor incidência de anemia ferropriva. No entanto, essa intervenção não é comumente realizada em prematuros devido às más condições clínicas ao nascimento e à necessidade frequente de suporte neonatal imediato (Wang *et al.*, 2019; Xu; Li; Shen, 2018).

A nutrição pós-natal também desempenha um papel crucial na manutenção dos níveis de ferro. Embora o leite materno seja uma fonte de ferro de alta biodisponibilidade, graças à presença de lactoferrina, sua quantidade total é limitada. Isso coloca os neonatos amamentados exclusivamente além dos seis meses de vida em maior risco de desenvolver anemia ferropriva (Wang *et al.*, 2019).

#### 4.3 CONSEQUÊNCIAS NEUROCOGNITIVAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NO DESENVOLVIMENTO DE PREMATUROS

A deficiência de ferro no período perinatal e na infância tem implicações significativas no neurodesenvolvimento, com consequências que podem perdurar por toda a vida. Quando há deficiência de ferro, esse elemento é priorizado para a síntese de hemoglobina, reduzindo sua disponibilidade para outros tecidos, especialmente o cérebro (Xu; Li; Shen, 2018). O desenvolvimento cognitivo, que envolve processos complexos como percepção, memória, atenção, aprendizado e

pensamento, inicia-se no período perinatal e depende da integração de diversas áreas cerebrais e da comunicação eficiente entre elas (Al Mamun; Ghani, 2017). A deficiência de ferro compromete essa integração, uma vez que altera a mielinização e a velocidade de condução dos impulsos nervosos, impactando negativamente o neurodesenvolvimento (Xu; Li; Shen, 2018).

De acordo com a teoria do período crítico, o desenvolvimento cerebral durante fases de maior sensibilidade, como o período perinatal, é fundamental para o estabelecimento de funções cognitivas e comportamentais. Interferências nesse processo, seja por falta de estímulos ou por deficiências nutricionais, podem resultar em déficits funcionais permanentes, que não são recuperáveis posteriormente (Georgieff, 2017). A deficiência de ferro afeta estruturas cerebrais críticas, como o hipocampo, o córtex pré-frontal e as vias dopaminérgicas, comprometendo funções como memória, aprendizado, comportamento social e emocional, além de aumentar a ansiedade e a frequência de movimentos inquietos (Wang *et al.*, 2019). Essas alterações não são reversíveis com a reposição de ferro em fases posteriores, destacando a importância da prevenção e intervenção precoce (German; Juul, 2021).

O hipocampo, região essencial para a memória reconhecível, é particularmente sensível à deficiência de ferro. Estudos em animais e humanos demonstram que a privação de ferro durante o período perinatal resulta em um menor volume hipocampal, anormalidades neuroquímicas e redução da atividade eletrofisiológica, o que prejudica a formação e consolidação de memórias (Xu; Li; Shen, 2018; Bakoyiannis *et al.*, 2015; Al Mamun; Ghani, 2017). Além disso, a deficiência de ferro altera a dinâmica de neurotransmissores como dopamina e norepinefrina, afetando a plasticidade sináptica e contribuindo para dificuldades de aprendizagem e comportamentais. Experimentos com animais mostraram que a deficiência de ferro durante a gravidez e lactação está associada a maior ansiedade, retraimento social e menor habilidade para resolver problemas (Xu; Li; Shen, 2018; Al Mamun; Ghani, 2017).

Outro aspecto relevante é o impacto da deficiência de ferro no padrão de sono. A redução dos fusos de sono, padrões de atividade elétrica que ocorrem durante o sono não REM, está associada a prejuízos na formação de memórias e na

regulação motora (Bakoyiannis et al., 2015). Além disso, alterações na velocidade de condução do impulso nervoso, avaliadas por testes como a Resposta Auditiva do Tronco Encefálico (PEATE), são observadas em recém-nascidos com deficiência de ferro, com latências inter-ondas maiores que persistem por longos períodos (German; Juul, 2021; Moreno-Fernandez *et al.*, 2019).

Estudos de coorte que acompanharam crianças com história de deficiência de ferro na infância revelaram impactos duradouros na vida adulta. Esses indivíduos apresentam piores habilidades executivas, de memória e de cognição, além de menores níveis de coeficiente de inteligência e menor escolaridade. Problemas de saúde mental também são mais frequentes nessa população (German; Juul, 2021). A deficiência de ferro está ainda associada a transtornos neuropsiquiátricos, como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA). Embora a relação causal não esteja completamente estabelecida, a reposição de ferro pode melhorar os sintomas do TDAH, enquanto a deficiência de ferro afeta o espectro comportamental em até um terço dos pacientes com TEA (Bakoyiannis *et al.*, 2015).

Em estágios mais avançados, a anemia ferropriva compromete o suprimento de oxigênio para o cérebro e induz um estado pró-inflamatório, interrompendo o desenvolvimento da substância branca e contribuindo para o surgimento de psicopatologias (Gisslen; Rao; Georgieff, 2023). Esses achados reforçam a importância do diagnóstico precoce e da suplementação adequada de ferro, especialmente em populações vulneráveis, como prematuros, para mitigar os efeitos deletérios da deficiência de ferro no neurodesenvolvimento e na saúde mental ao longo da vida.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DOS ESTOQUES DE FERRO EM PREMATUROS

A avaliação dos estoques de ferro e dos índices hematimétricos em recém-nascidos, especialmente prematuros, é fundamental para identificar e prevenir a deficiência de ferro e suas consequências. No entanto, a triagem dos níveis de ferro nessa população enfrenta desafios, uma vez que não existem padrões clínicos estabelecidos para definir o status normal de ferro em prematuros saudáveis (Wang et al., 2019). Entre os marcadores mais utilizados para avaliar as reservas de ferro, destacam-se a hemoglobina e a ferritina, embora seja essencial utilizar valores de

referências específicas para idade e peso ao nascimento para uma interpretação adequada (Wang et al., 2019).

A ferritina é o marcador mais amplamente empregado para avaliar o status de ferro neonatal, pois reflete os índices globais de ferro no organismo. Valores baixos de ferritina são considerados um bom indicador de deficiência de ferro, enquanto valores elevados podem ser menos confiáveis devido ao aumento associado a processos inflamatórios e infecciosos (German; Juul, 2021). Estudos demonstram que valores de ferritina no sangue do cordão umbilical inferiores a 35 mcg/L predizem deficiência de ferro cerebral e comprometimento da memória em recém-nascidos a termo. Além disso, valores abaixo de 75 mcg/L correlacionam-se com respostas mais lentas no teste de Resposta Auditiva do Tronco Encefálico (PEATE), indicando possíveis alterações na velocidade de condução nervosa (Gisslen; Rao; Georgieff, 2023).

Outro marcador promissor é a proporção de protoporfirina de zinco para heme (ZnPP/H), que apresenta maior sensibilidade do que a hemoglobina e a ferritina, especialmente para avaliar o ferro disponível para a eritropoiese. Essa proporção aumenta à medida que a disponibilidade de ferro diminui, uma vez que o zinco é incorporado à protoporfirina na ausência de ferro. Estudos sugerem que a ZnPP/H tem melhor correlação com o neurodesenvolvimento, tornando-a uma ferramenta valiosa para a avaliação precoce da deficiência de ferro (Moreno-Fernandez *et al.*, 2019; Gisslen; Rao; Georgieff, 2023).

Apesar de sua ampla disponibilidade e baixo custo, a hemoglobina e o hematócrito são considerados marcadores tardios de deficiência de ferro, uma vez que muitos dos efeitos deletérios desse déficit ocorrem antes do desenvolvimento de anemia clínica (German; Juul, 2021; Gisslen; Rao; Georgieff, 2023). Por outro lado, a hemoglobina de reticulócitos, que reflete a concentração de hemoglobina em hemácias jovens, é um preditor mais sensível da deficiência de ferro, correlacionando-se com os níveis de ferro na medula óssea. Valores inferiores a 25 pg apresentam boa sensibilidade e especificidade para identificar deficiência de ferro em recém-nascidos entre 3 e 4 meses de idade corrigida, sendo menos afetados por processos inflamatórios (Gisslen; Rao; Georgieff, 2023).

A hepcidina, um regulador central do metabolismo do ferro, também tem sido estudada como marcador, embora seus níveis variem significativamente após transfusões, reposição de ferro e inflamação. Apesar de existirem intervalos de referência para a hepcidina no sangue do cordão entre 24 e 42 semanas de gestação, sua utilidade clínica ainda é limitada (Gisslen; Rao; Georgieff, 2023). Além disso, outros marcadores, como a saturação de transferrina e a capacidade total de ligação ao ferro, não têm valores bem definidos em neonatos, o que dificulta sua aplicação prática (German; Juul, 2021).

Um desafio significativo na avaliação do status de ferro em recém-nascidos é a falta de marcadores validados para medir os níveis de ferro no cérebro. A deficiência cerebral de ferro pode ocorrer mesmo na ausência de anemia clínica, destacando a necessidade de métodos mais precisos para avaliar esse aspecto. Testes neurocomportamentais têm sido explorados como indicadores indiretos dos níveis de ferro no cérebro, embora ainda não tenham aplicação clínica estabelecida (Wang et al., 2019).

#### 4.5 PAPEL DO BIOMÉDICO NA DETECÇÃO E PREVENÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA EM PREMATUROS

O diagnóstico precoce da anemia ferropriva em prematuros depende, de forma significativa, de exames laboratoriais precisos e da correta interpretação de parâmetros hematológicos. Nesse contexto, o biomédico exerce um papel fundamental na rotina hospitalar e ambulatorial, atuando diretamente na análise, controle de qualidade e validação de testes como o hemograma completo, dosagens séricas de ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro (TIBC) e saturação de transferrina (Pereira; santos, 2020). Esses marcadores são essenciais para a identificação precoce de alterações no metabolismo do ferro que precedem a manifestação clínica da anemia. (Loggetto et al., 2024).

Além do diagnóstico, o biomédico contribui na diferenciação entre os diversos tipos de anemia, sendo capaz de correlacionar os achados laboratoriais com os possíveis diagnósticos diferenciais, como talassemias, anemia da prematuridade e outras anemias nutricionais ou inflamatórias. Essa atuação permite a elaboração de um perfil hematológico mais completo e preciso, colaborando com a equipe médica para uma abordagem terapêutica mais eficaz. (Pereira; santos, 2020).

O biomédico também participa ativamente em programas de triagem neonatal ampliada e no desenvolvimento de protocolos laboratoriais específicos para unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), especialmente no contexto da prematuridade. Por meio da implementação de rotinas laboratoriais individualizadas, é possível monitorar com maior frequência os níveis de ferro e indicadores correlatos, avaliando a resposta à suplementação e prevenindo complicações a longo prazo, como o comprometimento do desenvolvimento neurocognitivo. (German; Juul, 2021)

Por fim, sua atuação junto às equipes multiprofissionais fortalece a integração entre diagnóstico laboratorial e intervenção clínica, contribuindo para a vigilância nutricional e hematológica de recém-nascidos de risco. A presença do biomédico, portanto, representa um elo essencial na cadeia de cuidado ao prematuro, auxiliando na mitigação dos impactos da anemia ferropriva e promovendo melhores desfechos no desenvolvimento infantil. (Gaiva et al., 2021).

#### 4.6 INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS E SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO

Estudos prospectivos demonstram que a suplementação de ferro em crianças é eficaz para corrigir a deficiência desse micronutriente, mas nem todos os efeitos adversos são completamente revertidos. Alterações na memória e na função executiva, por exemplo, podem persistir até a adolescência, mesmo após a normalização dos níveis de ferro (Xu; Li; Shen, 2018). No entanto, a suplementação precoce de ferro em bebês prematuros tem mostrado resultados promissores, melhorando não apenas o estado de ferro, mas também o neurodesenvolvimento e reduzindo problemas comportamentais.

Pesquisas indicam que a suplementação precoce melhora os níveis de ferro e o processamento mental aos 5 anos de idade, além de favorecer resultados hematológicos e nas Escalas de Desenvolvimento Mental de Griffiths já no primeiro ano de vida. Prematuros mais jovens, em particular, demonstram um neurodesenvolvimento mais favorável aos 2 anos quando recebem doses cumulativas mais altas de ferro nos primeiros meses de vida (Gisslen; Rao; Georgieff, 2023). Além disso, estudos pré-clínicos reforçam que a reposição precoce de ferro protege o neurodesenvolvimento a longo prazo, destacando a importância da intervenção nos primeiros estágios da vida.

Apesar da suplementação de ferro ser essencial para bebês prematuros, estudos demonstram que essa deve ser feita com precaução devido ao risco de sobrecarga, que pode gerar desequilíbrio oxidativo e prejudicar órgãos sensíveis. Nesse caso, recomenda-se a ingestão de 2 a 3 mg/kg/dia de ferro a partir de 2 a 6 semanas de vida até no mínimo 6 a 12 meses. Já doses superiores a 5 mg/kg/dia são indicadas apenas para bebês com perdas sanguíneas ou em tratamento com eritropoietina. (Mccarthy, Dempsey, Kiely, 2019).

Diante do exposto, torna-se evidente que a deficiência de ferro em prematuros representa um desafio clínico significativo, com implicações profundas e duradouras no desenvolvimento neurológico. A compreensão da fisiologia do ferro, aliada à identificação precoce de marcadores sensíveis e à intervenção nutricional adequada, é essencial para mitigar os efeitos deletérios desse déficit. Investimentos em estratégias de prevenção, diagnóstico e suplementação individualizada são fundamentais para garantir um neurodesenvolvimento mais saudável em populações vulneráveis, como os recém-nascidos prematuros. Assim, o manejo do ferro nessa fase crítica deve ser considerado uma prioridade em políticas públicas e práticas neonatais.

## **5 CONCLUSÃO**

Nesta revisão, evidenciou-se que a anemia ferropriva e a deficiência de ferro em prematuros têm impactos significativos e duradouros no desenvolvimento neurológico e cognitivo, afetando funções como memória, aprendizagem e comportamento. A prematuridade agrava o risco devido à menor reserva de ferro ao nascimento, crescimento acelerado e perdas sanguíneas frequentes. Embora a suplementação precoce de ferro mostre benefícios na mitigação desses efeitos, intervenções tardias não reverterem completamente os déficits, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce por meio de marcadores sensíveis e suplementação individualizada. A atuação do biomédico na análise laboratorial e a integração multidisciplinar são essenciais para melhorar os desfechos neurocognitivos nessa população. Portanto, políticas públicas e protocolos clínicos devem priorizar a prevenção e o manejo adequado do ferro em prematuros, assegurando um desenvolvimento saudável e reduzindo sequelas a longo prazo.

## 6 REFERÊNCIAS

AL MAMUN, M. A.; GHANI, R. B. A. The role of iron and zinc in cognitive development of children. **Asian Journal of Medical and Biological Research**, v. 3, n. 2, p. 145-151, 2017.

BAKOYIANNIS, I. et al. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency. **Reviews in the Neurosciences**, v. 26, n. 4, p. 479-488, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório para Sociedade: Derisomaltose Férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro**. Brasília: CONITEC, 2024.

CAPPELLINI, M. D.; MUSALLAM, K. M.; TAHER, A. T. Iron deficiency anaemia revisited. **Journal of Internal Medicine**, v. 287, n. 2, p. 153-170, 2020.

DE SANTIS, G. C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 3, p. 239–251, 2019.

ELLWANGER, J. H. et al. Iron deficiency and soil-transmitted helminth infection: classic and neglected connections. **Parasitology Research**, v. 121, n. 12, p. 3381-3392, 2022.

GAIVA, Maria Aparecida Munhoz; RODRIGUES, Elisa da Conceição; TOSO, Beatriz Rosana Gonçalves de Oliveira; MANDETTA, Myriam Aparecida (Org.). *Cuidado Integral ao Recém-Nascido Pré-Termo e à Família*. São Paulo: Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras, 2021. Disponível em: <https://journal.sobep.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Livro-cuidado-SOBEP-2.x66310.x19092.pdf>. Acesso em: 10 maio 2025.

GEORGIEFF, M. K. Iron assessment to protect the developing brain. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 106, p. 1588S-1593S, 2017.

GERMAN, K. R.; JUUL, S. E. Iron and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3737, 2021.

GISSLEN, T.; RAO, R.; GEORGIEFF, M. K. Anemia, iron supplementation, and the brain. **Clinics in Perinatology**, v. 50, n. 4, p. 853-868, 2023.

**LOGGETTO, Simone Regina et al.** Atualização das recomendações para o manejo da deficiência de ferro e anemia ferropriva em pediatria. *Residência Pediátrica*, v. 14, n. 3, 2024. Disponível em: <https://www.residenciapediatria.com.br/detalhes/1540>. Acesso em: 10 maio 2025.

MCCARTHY, E. K.; DEMPSEY, E. M.; KIELY, M. E. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. **Nutrition Reviews**, v. 77, n. 12, p. 865-877, 2019.

MCCARTHY, E. K.; MURRAY, D. M.; KIELY, M. E. Iron deficiency during the first 1000 days of life: are we doing enough to protect the developing brain? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 81, n. 1, p. 108-118, 2022.

MORENO-FERNANDEZ, J. et al. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: a systematic review. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1090, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Anemias nutricionais**: ferramentas para prevenção e controle eficazes. Geneva: World Health Organization, 2017.

PASRICHA, S.-R. et al. Iron deficiency. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 233-248, 2021.

Pereira, F. L., & Santos, M. C. (Orgs.). (2020). *Hematologia e Hemoterapia: Princípios e Prática* (2. ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

PETRY, N. et al. The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. **Nutrients**, v. 8, n. 11, p. 693, 2016.

SILVA, M. D. G. P.; CASTRO, J. B. R. Perfil epidemiológico dos brasileiros com anemia ferropriva no período 2019-2023. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. S20-S21, 2024.

SOUZA, P. H. S.; MACHADO, R. C. J.; FIORINI, M. L. S. Anemia ferropriva em crianças em desenvolvimento: um desafio de saúde pública. **Revista Científica da Faculdade de Ensino Superior do Interior Paulista – FAIP**, Paraguaçu Paulista, 2024.

WANG, Y. et al. Iron metabolism and brain development in premature infants. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 463, 2019.

XU, L.; LI, M.-Y.; SHEN, Y.-L. Research advances in the relationship between iron deficiency and neurodevelopment in preterm infants. **Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 20, n. 12, p. 1070-1074, 2018.