

IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO NO DESENVOLVIMENTO NEUROCOGNITIVO E NO MANEJO DE TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

IMPACT OF IRON SUPPLEMENTATION ON NEUROCOGNITIVE DEVELOPMENT AND THE MANAGEMENT OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Thiago Moreira Rodrigues¹
Lucas Manrique Rodrigues²
Rodrigo Teixeira Couto³
Gabriel Glavam Tavares da Silva⁴
Bruno Kavaehara Yoshida⁵
Jayran Neves Gomes Santos⁶
Wellington Sousa Morais⁷
Marcos Maag⁸
Juliana de Araújo Cardoso⁹
Daiana Neves Cruz¹⁰

RESUMO: **Objetivo:** Analisar as evidências científicas atuais sobre os efeitos da suplementação oral de ferro na função cognitiva (inteligência, atenção e memória) e no manejo de sintomas de transtornos do neurodesenvolvimento, especificamente o TDAH, em crianças e adolescentes. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida segundo o protocolo PRISMA 2020 e as diretrizes da Colaboração Cochrane. A busca abrangeu as bases de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus e Cochrane Library. A qualidade metodológica e a certeza da evidência foram avaliadas por meio das ferramentas RoB 2, JBI e do sistema GRADE. **Resultados:** Foram incluídos 13 estudos que demonstraram um impacto positivo da suplementação marcial no quociente de inteligência (DMP global entre 0,46 e 0,47), na atenção e na memória, com benefícios significativamente superiores em escolares que apresentavam anemia ferropriva basal (DMP entre 0,79 e 1,01). Observou-se que intervenções com duração igual ou superior a quatro meses são mais eficazes na consolidação dos ganhos cognitivos. No manejo do TDAH, embora existam evidências de baixo conteúdo de ferro cerebral em regiões subcorticais, a certeza da evidência para a melhora clínica dos sintomas após suplementação permanece classificada como "muito baixa". Formulações tecnológicas (como o ferro lipossomal) e regimes de baixa dosagem (2 mg/kg/dia) apresentaram perfil de segurança superior, favorecendo a adesão ao tratamento. **Conclusão:** A homeostase do ferro é determinante para a preservação do potencial intelectual e maturação cerebral na infância. Recomenda-se que a prática pediátrica priorize o diagnóstico precoce e estratégias terapêuticas

¹Especialista em Pediatria, Hospital Universitário de Canoas, Rio Grande do Sul, Brasil.

²Especialista em Psiquiatria, Universidade Federal de Goiás (UFG) Brasil

³Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas - Afya Itabuna, Graduado em Fisioterapia pela PUC-Goiás Brasil.

⁴Graduado em Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).Brasil.

⁵Graduado em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos Brasil.

⁶Graduado em Medicina, Universidade do Estado da Bahia (UNEB) Brasil.

⁷Graduado em Medicina Universidade de Gurupi (UnirG) Balsas, Maranhão, Brasil.

⁸Graduado em Medicina, UNISUL Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

⁹Graduada em Medicina Faculdade Zarns Salvador, Bahia, Brasil.

¹⁰Graduanda em Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

focadas na tolerabilidade gastrointestinal para assegurar os benefícios neurocognitivos a longo prazo.

Palavras-chave: Suplementação de ferro. Desenvolvimento neurocognitivo. TDAH. Pediatria. Revisão integrativa.

I. INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro (DF) e a anemia ferropriva (AF) constituem os distúrbios nutricionais de maior prevalência em escala global, representando um desafio crítico de saúde pública que afeta desproporcionalmente a população pediátrica (Lopez et al., 2016). Estima-se que bilhões de indivíduos sofram com a carência deste micronutriente, com taxas de prevalência particularmente elevadas entre crianças menores de cinco anos em diversas regiões do mundo (Gedfie et al., 2022). A magnitude desse problema é frequentemente exacerbada por disparidades socioeconômicas, exigindo estratégias nacionais robustas de fortificação e suplementação para mitigar os impactos a longo prazo na saúde das populações em desenvolvimento (Kapil et al., 2019). No cenário clínico, o diagnóstico preciso torna-se imperativo, exigindo caminhos diagnósticos simplificados que permitam diferenciar a anemia ferropriva de outras condições crônicas de forma eficiente (Svenson et al., 2021).

A importância biológica do ferro é vasta, sendo um mineral essencial para o desenvolvimento cerebral desde o período fetal até a adolescência (Donker et al., 2021). O ferro atua como um cofator indispensável em processos fisiológicos fundamentais, incluindo a formação da bainha de mielina e a síntese de neurotransmissores cruciais para a comunicação neuronal (McCann et al., 2020). Sua participação na homeostase da dopamina é especialmente relevante, uma vez que o ferro é componente vital da enzima tirosina hidroxilase, influenciando diretamente as redes neurais responsáveis pela regulação da atenção, funções executivas e controle motor (Camaschella, 2017). Consequentemente, a manutenção de estoques adequados de ferro é determinante para a integridade estrutural e funcional do sistema nervoso central durante janelas críticas de maturação (Moscheo et al., 2022).

O impacto da deficiência de ferro transcende as manifestações hematológicas, refletindo-se de maneira acentuada no desempenho cognitivo e acadêmico. Estudos de revisão sistemática indicam associações consistentes entre o status de ferro e a performance escolar em adolescentes, sugerindo que a correção de deficiências pode otimizar resultados de aprendizado (Samson et al., 2022). Intervenções recentes com formulações modernas, como o ferro lipossomal, têm demonstrado um impacto intervencionista positivo no desenvolvimento de

crianças com deficiência de ferro, evidenciando melhorias nos resultados evolutivos globais (Bahbah et al., 2025). Essas evidências reforçam a necessidade de recomendações atualizadas para o diagnóstico, tratamento e prevenção da deficiência de ferro, visando salvaguardar o potencial cognitivo infantil (Iolascon et al., 2024).

Paralelamente, a literatura científica tem explorado a estreita relação entre os níveis de ferro e a fisiopatologia de transtornos do neurodesenvolvimento, com foco notável no Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Pesquisas utilizando mapeamento por suscetibilidade quantitativa revelaram que crianças com TDAH apresentam menores conteúdos de ferro em regiões cerebrais específicas em comparação com seus pares neurotípicos (Tang et al., 2022). Embora o TDAH possua uma base genética complexa (Faraone e Larsson, 2019), a manifestação de seus sintomas clínicos e a gravidade da desatenção e hiperatividade podem ser influenciadas pelo status nutricional (Posner et al., 2020). Nesse contexto, a suplementação oral de ferro tem sido investigada como uma abordagem terapêutica promissora, com relatos de melhora no perfil clínico de pacientes com TDAH e deficiência de ferro documentada (Ghogare et al., 2020).

Contudo, a eficácia da suplementação no manejo desses transtornos ainda é objeto de intenso escrutínio metodológico. Enquanto alguns ensaios clínicos randomizados apontam benefícios claros da suplementação de ferro em crianças com TDAH (Pongpitakdamrong et al., 2022), revisões de escopo mais amplas indicam que a associação entre deficiência de ferro e transtornos do neurodesenvolvimento comuns exige maior aprofundamento para o estabelecimento de consensos clínicos (McWilliams et al., 2022). A síntese dessas evidências por meio de metanálises busca quantificar o real benefício dessas intervenções, utilizando métricas como a diferença média padronizada (SMD) para harmonizar resultados de diferentes escalas de avaliação cognitiva (Andrade, 2020). Grupos de trabalho em hematologia pediátrica enfatizam que o manejo deve ser individualizado, considerando a presença ou ausência de anemia concomitante (Mattiello et al., 2020).

Além da eficácia, a segurança e a tolerabilidade das terapias marciais representam barreiras significativas na prática clínica. Sintomas gastrointestinais são frequentes e podem prejudicar a adesão ao tratamento, especialmente em populações vulneráveis como crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), que já possuem uma alta prevalência de queixas digestivas (Leader et al., 2022). A busca por formulações com melhor perfil de segurança é uma prioridade nas discussões atuais sobre terapia marcial pediátrica (Moscheo et al., 2022). Sob a

perspectiva da saúde global, a carga de transtornos do neurodesenvolvimento em países de baixa e média renda intensifica a urgência por intervenções de baixo custo e alta eficácia (Bitta et al., 2017). Revisões sistemáticas e metanálises rigorosas, fundamentadas em protocolos como o PRISMA 2020 (Page et al., 2021) e as diretrizes da Cochrane (Higgins et al., 2023), são essenciais para destilar a massa de dados disponíveis e orientar a prática baseada em evidências (Elliott et al., 2024).

Diante da magnitude do impacto que a deficiência de ferro exerce sobre o capital intelectual e a saúde mental das gerações futuras, justifica-se a realização deste estudo. O presente trabalho busca integrar as descobertas mais recentes sobre a suplementação oral de ferro, unindo os benefícios cognitivos gerais às aplicações específicas no manejo de transtornos do neurodesenvolvimento. O objetivo deste artigo é analisar as evidências científicas atuais sobre os efeitos da suplementação oral de ferro na função cognitiva (inteligência, atenção e memória) e no manejo de sintomas de transtornos do neurodesenvolvimento (como o TDAH) em crianças e adolescentes, discutindo a eficácia clínica, a segurança das formulações e os desafios metodológicos na síntese desses dados.

2. METODOLOGIA

4

A presente investigação caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, conduzida rigorosamente segundo as recomendações do protocolo PRISMA 2020 e as diretrizes da Colaboração Cochrane para garantir a transparência e a reprodutibilidade do processo de síntese de evidências.

2.1. Formulação da Questão de Pesquisa (PECO)

A questão norteadora foi estruturada por meio da estratégia PECO (População, Exposição, Comparação e Desfecho), delimitada da seguinte forma:

População (P): Crianças e adolescentes (até 18 anos, em conformidade com as diretrizes pediátricas e os critérios de adolescência da OMS).

Exposição (E): Suplementação oral de ferro.

Comparação (C): Grupos placebo ou variações no status basal de estoques de ferro.

Desfecho (O): Performance em domínios cognitivos (inteligência, atenção e memória) e severidade dos sintomas de transtornos do neurodesenvolvimento (TDAH e TEA).

2.2. Critérios de Elegibilidade

Por se tratar de uma revisão integrativa, foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos de coorte, revisões sistemáticas com metanálise, séries de casos e consensos de especialistas ou diretrizes clínicas que abordassem populações pediátricas diagnosticadas com deficiência de ferro (DF) ou anemia ferropriva (AF). Priorizaram-se estudos que utilizaram escalas psicométricas padronizadas e diagnósticos clínicos fundamentados nos critérios do DSM-5.

Foram excluídos estudos focados exclusivamente em populações adultas, intervenções limitadas à fortificação alimentar populacional ou pesquisas que utilizassem múltiplos micronutrientes sem um grupo controle adequado para isolar o efeito da suplementação marcial.

2.3. Estratégia de Busca e Fontes de Dados

O levantamento bibliográfico foi executado de forma abrangente nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus e Cochrane Library. A busca utilizou vocabulários controlados (MeSH e Emtree) combinados a operadores booleanos para relacionar os conceitos de suplementação marcial e neurodesenvolvimento. Complementarmente, realizou-se a busca em literatura cinzenta (teses e anais de congressos) e a conferência das listas de referências dos artigos incluídos para mitigar o viés de publicação.

5

2.4. Seleção e Extração de Dados

O processo de seleção ocorreu em duas fases independentes por uma dupla de revisores:

1. Triagem: Leitura de títulos e resumos.

2. Elegibilidade: Análise do texto completo para confirmação dos critérios de inclusão.

Divergências foram resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro revisor sênior. Para a extração, utilizou-se uma ficha padronizada que capturou dados da amostra, detalhes da intervenção (dose, formulação e duração) e desfechos clínicos, com atenção especial à diferença entre sais ferrosos tradicionais e novas tecnologias (ferro lipossomal e quelatos).

2.5. Avaliação da Qualidade e Síntese das Evidências

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados com as ferramentas RoB 2 (Cochrane) para ensaios clínicos e os instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI) para revisões e estudos observacionais. A síntese dos resultados foi realizada de

forma qualitativa e temática, integrando achados clínicos com a biologia do ferro no sistema nervoso central. A certeza global da evidência para cada desfecho principal foi graduada conforme o sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

3. RESULTADOS

3.1. Fluxo de Seleção e Triagem dos Estudos

A identificação das evidências científicas foi realizada por meio de uma busca abrangente em cinco bases de dados eletrônicas (MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library), resultando na recuperação inicial de 9.041 registros. Após a etapa de organização do *corpus* bibliográfico e a remoção de 1.372 duplicatas por meio de softwares de gerenciamento de referências, restaram 7.669 artigos para a fase de triagem. O processo de seleção seguiu rigorosamente as recomendações do protocolo PRISMA 2020 para garantir a transparência e a reprodutibilidade da síntese.

A primeira etapa de triagem, baseada na leitura independente de títulos e resumos por pares de revisores, resultou na exclusão de 7.628 registros que não atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos (como estudos focados em populações adultas ou intervenções não relacionadas à suplementação oral de ferro isolada). Após essa filtragem inicial, 41 artigos foram selecionados para a avaliação da elegibilidade por meio da leitura do texto completo.

Na fase de análise integral dos 41 artigos, 28 relatórios foram excluídos por motivos específicos: 26 estudos não satisfaziam os critérios de inclusão, um estudo envolvia crianças expostas ao chumbo e um registro tratava-se de texto completo indisponível. Ao final do fluxo de seleção, a amostra consolidada para esta revisão incluiu 13 estudos para a síntese qualitativa e análise de evidências. O registro detalhado de cada exclusão e a sistematização dos números em cada etapa asseguram a mitigação de vieses de seleção e fortalecem a validade interna dos resultados apresentados.

3.2. Características Gerais e Qualidade Metodológica das Evidências

A caracterização das evidências incluídas revelou uma concentração de estudos realizados em diversas regiões geográficas, com destaque para países de baixa e média renda, onde a prevalência da deficiência de ferro e o impacto dos transtornos do

neurodesenvolvimento são particularmente elevados (Bitta et al., 2017; Lopez et al., 2016). As amostras populacionais abrangeram desde lactentes até adolescentes, refletindo a importância de monitorar o status de ferro durante toda a maturação do sistema nervoso central (Gedfie et al., 2022; Samson et al., 2022). No que tange ao delineamento, houve uma predominância de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de intervenção focados tanto na função cognitiva geral quanto em sintomas específicos de transtornos como o TDAH (Elliott et al., 2024; Pongpitakdamrong et al., 2022).

As intervenções utilizaram variadas formulações e regimes de dosagem. Enquanto os estudos mais clássicos basearam-se em sais ferrosos tradicionais, investigações recentes exploraram o impacto de tecnologias de entrega vesicular, como o ferro lipossomal, demonstrando efeitos promissores no desenvolvimento global mesmo em casos de deficiência não anêmica (Bahbah et al., 2025; Moscheo et al., 2022). A avaliação da qualidade metodológica, conduzida por meio de ferramentas como RoB 2 e JBI, indicou que, embora existam evidências robustas para a cognição em escolares anêmicos (Samson et al., 2022), a certeza da evidência para o manejo de sintomas neuropsiquiátricos ainda é classificada como baixa a muito baixa devido à imprecisão das amostras e à heterogeneidade dos desfechos (Elliott et al., 2024; McWilliams et al., 2022).

7

A Tabela 1 sintetiza as principais características dos estudos que fundamentaram esta revisão:

Tabela 1. Resumo das Características dos Estudos Incluídos

Estudo (Referência)	País	População (N; Idade)	Intervenção (Dose/Duração)	Principais Desfechos Avaliados
Bahbah et al. (2025)	Egito	Crianças com DF Ferro (n=100; 6-12 anos)	Lipossomal mg/kg/dia) / 4 meses	(5 Escores de desenvolvimento neurocognitivo evolutivo.
Pongpitakdamrong et al. (2022)	Tailândia	TDAH + DF (n=52; 7-12 anos)	Fumarato Ferroso mg/dia) / 12 semanas	(60-120 Escalas de sintomas de TDAH (pais e professores).
Samson et al. (2022)*	Global (LMICs)	Adolescentes (Metanálise de ECRs)	Suplementação (Variada) / 1-12 meses	Oral Inteligência (QI), atenção e memória de curto prazo.
Elliott et al. (2024)*	Global	Transtornos Neuro (Metanálise)	Suplementação Variada	Oral / Hiperatividade, desatenção e sintomas de TEA.
Ghogare et al. (2020)	Índia	TDAH (n=6; 6-12 anos)	Ferro Oral (60 mg/dia) / 3 meses	Redução na gravidade dos sintomas de TDAH.
Mattiello et al. (2020)*	Suíça	Crianças com DF Regimes (Consenso SPOG)	Diários Alternados	vs. Eficácia na correção da ferritina e tolerabilidade.

*Estudos de síntese (revisões/metanálises) que forneceram dados agregados sobre múltiplos ensaios clínicos primários.

Legenda: DF: Deficiência de Ferro; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; LMICs: Países de Baixa e Média Renda; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.

3.3. Impacto da Suplementação na Função Cognitiva Geral

Os resultados agregados sobre a função cognitiva indicam que a suplementação oral de ferro impacta positivamente o quociente de inteligência (QI) de crianças e adolescentes. Sínteses de evidências reportaram uma diferença média padronizada (SMD) global para inteligência variando entre 0,46 (IC 95%: 0,19, 0,73) e 0,47 (IC 95%: 0,10, 0,83) (Samson et al., 2022). Análises de subgrupo revelaram que este efeito é estatisticamente significativo em participantes com idade superior a 11 anos, com um SMD de 1,18 (IC 95%: 0,33, 2,04). Observou-se também uma relação dose-resposta, na qual cada aumento na dose de suplementação foi associado a uma melhora nos escores de inteligência (OR = 1,02; IC 95%: 1,00, 1,04). O status biológico basal revelou-se um determinante crítico, sendo que crianças anêmicas apresentaram ganhos superiores em inteligência (SMD = 0,79 a 1,01) em comparação aos seus pares não anêmicos (Samson et al., 2022).

No domínio da atenção e concentração, as metanálises demonstraram melhoras com SMDs de 0,44 (IC 95%: 0,07, 0,81) a 0,45 (IC 95%: 0,09, 0,80) (Samson et al., 2022). Verificou-se que a frequência da suplementação — diária ou duas vezes por semana — resultou em ganhos significativos em comparação a regimes semanais. Em relação à memória, os dados apontam um impacto favorável da suplementação, com um SMD global de 0,44 a 0,45 (IC 95%: 0,21, 0,69) (Samson et al., 2022). Para o subgrupo de crianças anêmicas, os ganhos na memória foram reportados com um SMD de 0,47 (IC 95%: 0,13, 0,81). Estudos avaliando formulações modernas demonstraram que a administração de ferro lipossomal (5 mg/kg/dia) por quatro meses resultou em melhorias nos escores compostos de desenvolvimento neurocognitivo evolutivo (Bahbah et al., 2025). Por fim, as evidências indicam que a suplementação de ferro não produziu efeitos estatisticamente significativos no desempenho escolar global (SMD 0,00 a 0,06) (Samson et al., 2022).

3.4. Efeitos no Manejo de Transtornos do Neurodesenvolvimento

Os resultados referentes aos transtornos do neurodesenvolvimento concentraram-se majoritariamente no Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Estudos de neuroimagem funcional revelaram que crianças com TDAH apresentam conteúdos de ferro cerebral significativamente reduzidos em regiões subcorticais, incluindo o núcleo caudado, putâmen e hipocampo (Tang et al., 2022). No que tange à eficácia da intervenção, uma metanálise de três ensaios clínicos randomizados (n=124) avaliou a severidade dos sintomas de hiperatividade. Os tamanhos de efeito (Cohen's d) observados foram de 0,76 para o grupo

placebo e 1,70 para o grupo suplementado com ferro; contudo, a diferença entre os grupos não atingiu significância estatística (Elliott et al., 2024).

Para o domínio da desatenção, a análise agregada de dois ensaios clínicos (n=75) reportou tamanhos de efeito de 1,66 para o placebo e 3,19 para o grupo suplementação, sem demonstrar um benefício estatisticamente superior da terapia marcial no desfecho entre grupos (Elliott et al., 2024). Individualmente, ensaios clínicos reportaram melhorias significativas nas escalas de sintomas preenchidas por pais (escala VADRS), embora tais ganhos não tenham sido observados nas avaliações de professores (Pongpitakdamrong et al., 2022). Adicionalmente, séries de casos documentaram reduções clínicas na desatenção e impulsividade em pacientes pediátricos após protocolos de suplementação oral de 60 mg/dia por três meses (Ghogare et al., 2020).

Em relação ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), os resultados de ensaios controlados focados em sintomas acessórios foram limitados. Dados de intervenção não demonstraram eficácia da suplementação de ferro na redução de distúrbios do sono, como latência para iniciar o sono ou tempo de vigília após o início do sono (Elliott et al., 2024). Além disso, observou-se que a carga de transtornos do neurodesenvolvimento e a carência nutricional de ferro coexistem de forma prevalente em populações pediátricas de países de baixa e média renda (Bitta et al., 2017).

3.5. Segurança Terapêutica e Comparação entre Formulações

A avaliação da segurança terapêutica revelou disparidades significativas entre as formulações de ferro em termos de tolerabilidade e persistência ao tratamento. Os sais ferrosos tradicionais, como o sulfato, o fumarato e o gluconato ferroso, foram associados a uma incidência de intolerância gastrointestinal em até 40% da população pediátrica (Moscheo et al., 2022; Iolascon et al., 2024). Os eventos adversos mais reportados incluíram náuseas, dor abdominal, constipação, diarreia e alterações na coloração dental (Moscheo et al., 2022). Em diversos contextos clínicos, essas queixas resultaram em taxas de abandono ou descontinuação da terapia variando entre 20% e 40% (Moscheo et al., 2022).

Em contrapartida, as evidências sobre novas tecnologias de entrega marcial, como o ferro lipossomal, o ferro sucrosomial e o bisglicinato ferroso, indicaram um perfil de segurança superior. Estudos reportaram taxas drasticamente reduzidas de queixas gastrointestinais e melhor palatabilidade com o uso dessas formulações encapsuladas ou quelatadas, o que

favoreceu a manutenção dos protocolos de suplementação (Iolascon et al., 2024). Especificamente, ensaios utilizando ferro lipossomal demonstraram eficácia na correção da deficiência de ferro com alta tolerabilidade, mesmo em populações sensíveis como crianças com Transtorno do Espectro Autista (Bahbah et al., 2025; Leader et al., 2022).

Quanto aos índices de adesão, os dados variaram conforme o desenho do estudo e a supervisão da intervenção. Relatou-se uma adesão global de aproximadamente 95% em protocolos supervisionados de longo prazo (Samson et al., 2022). Outros estudos indicaram taxas de 93% para regimes de administração semanal ou diária, enquanto em contextos de suplementação menos frequente, a adesão média situou-se em torno de 72% (Samson et al., 2022).

No que tange às estratégias de dosagem, os resultados demonstraram que o esquema de administração em dias alternados reduziu a incidência de eventos adversos gastrointestinais em comparação ao regime diário tradicional (Mattiello et al., 2020). Verificou-se que o uso de doses diárias mais baixas, de aproximadamente 2 mg/kg/dia de ferro elementar, apresentou eficácia hematológica satisfatória e foi significativamente melhor tolerado do que regimes de alta dosagem, mitigando o risco de toxicidade e os sintomas dispépticos (Iolascon et al., 2024; Mattiello et al., 2020).

3.6. Análise de Subgrupos e Exploração da Heterogeneidade

A análise de subgrupos permitiu identificar as variáveis que mais influenciaram a magnitude dos desfechos neurocognitivos após a suplementação de ferro. O status biológico basal revelou-se o determinante mais significativo: escolares que apresentavam anemia ferropriva no início da intervenção demonstraram ganhos substancialmente superiores em inteligência (DMP = 0,79 a 1,01) em comparação com aqueles que não eram anêmicos (DMP = 0,01 a 0,68). Padrão semelhante foi observado para a memória, com ganhos significativos registrados no grupo anêmico (DMP = 0,47; IC 95%: 0,13, 0,81), enquanto o efeito no grupo não anêmico foi estatisticamente nulo (DMP = -0,02).

A idade dos participantes e a duração da terapia também atuaram como fontes de heterogeneidade. A suplementação oral apresentou benefícios mais robustos para a inteligência em adolescentes com idade superior a 11 anos (DMP = 1,18; IC 95%: 0,33, 2,04) do que em crianças mais jovens. No que tange ao tempo de exposição, intervenções com duração igual ou superior a quatro meses resultaram em melhorias significativas nos escores de inteligência (DMP = 0,81;

IC 95%: 0,38, 1,25). Em relação à dosagem, regimes que utilizaram doses diárias de ferro elementar iguais ou superiores a 60 mg reportaram efeitos mais nítidos na performance cognitiva (DMP = 0,91; IC 95%: 0,38, 1,45). Para harmonizar essas discrepâncias métricas entre diferentes escalas e desenhos de estudo, utilizou-se a diferença média padronizada (SMD), conforme as diretrizes para síntese quantitativa (Andrade, 2020).

3.7. Risco de Viés de Publicação e Qualidade Global da Evidência (GRADE)

O risco de viés de publicação foi monitorado para assegurar que os resultados agregados não fossem distorcidos pela omissão de estudos negativos. As análises conduzidas por meio do teste de regressão de Egger não encontraram evidências de viés significativo para os principais desfechos avaliados: inteligência ($p = 0,737$), memória de curto prazo ($p = 0,231$) e desempenho escolar ($p = 0,051$). A inspeção visual dos gráficos de funil corroborou a simetria na distribuição dos estudos em torno da medida de associação sumária para esses domínios (Samson et al., 2022). O rigor metodológico na busca por literatura cinzenta e o contato com especialistas foram estratégias aplicadas para mitigar falhas na recuperação de dados (Higgins et al., 2023; Page et al., 2021).

A certeza da evidência clínica foi classificada de acordo com o sistema GRADE. Para o impacto da suplementação de ferro na inteligência e atenção de escolares anêmicos, a qualidade global da evidência foi graduada como moderada a alta, fundamentada na consistência dos resultados de múltiplos ensaios clínicos randomizados (Samson et al., 2022; Iolascon et al., 2024). Em contrapartida, para o manejo de sintomas específicos de transtornos do neurodesenvolvimento, como o TDAH e o TEA, a força da recomendação e a qualidade da evidência foram classificadas como muito baixas (Elliott et al., 2024). Essa classificação deve-se à imprecisão das estimativas decorrente do tamanho reduzido das amostras, à alta heterogeneidade entre as populações incluídas e à variabilidade no uso de escalas de sintomas (Elliott et al., 2024; McWilliams et al., 2022).

4. DISCUSSÃO

4.1. Interpretação dos Achados sobre Função Cognitiva

A interpretação dos resultados desta revisão reforça a premissa de que a homeostase do ferro é um determinante crítico da performance intelectual e da funcionalidade da memória em populações pediátricas. O achado de uma diferença média padronizada (SMD) de

aproximadamente 0,47 nos escores de inteligência global sugere um benefício clínico moderado, mas de alta relevância para o capital intelectual de crianças e adolescentes (Samson et al., 2022). Este efeito positivo alinha-se às evidências biológicas que posicionam o ferro como um componente essencial na síntese de neurotransmissores e na manutenção do metabolismo energético neuronal (McCann et al., 2020). A magnitude dessa melhora indica que a correção de deficiências nutricionais pode ser uma estratégia eficaz para otimizar o potencial de aprendizado, especialmente em contextos onde a carga de carências micronutricionais é elevada (Bitta et al., 2017).

A análise estratificada revelou que o impacto da suplementação é significativamente mais robusto em indivíduos que apresentam anemia ferropriva no início da intervenção (Samson et al., 2022). Esse fenômeno sugere que, embora o cérebro possua mecanismos de regulação para preservar seus estoques de ferro, a instalação da anemia clínica sinaliza uma exaustão sistêmica que compromete diretamente os processos cognitivos superiores (Donker et al., 2021). No entanto, o fato de melhorias também terem sido observadas em crianças com deficiência de ferro não anêmica, particularmente com o uso de tecnologias como o ferro lipossomal, traz uma mudança importante de paradigma clínico (Bahbah et al., 2025). Tais evidências sugerem que a vigilância e o tratamento devem ser antecipados, visando a repleção dos estoques de ferro antes mesmo da queda dos níveis de hemoglobina, para salvaguardar o desenvolvimento neurocognitivo evolutivo (Iolascon et al., 2024; Moscheo et al., 2022).

12

Outro ponto interpretativo fundamental reside na relação entre a duração da terapia e os ganhos cognitivos. A observação de que intervenções com duração superior a quatro meses são mais eficazes na melhoria do QI reflete a cinética lenta da reposição do ferro no sistema nervoso central (Samson et al., 2022). Enquanto a recuperação hematológica pode ser observada em poucas semanas, a restauração da integridade funcional de áreas como o hipocampo — central para a memória — e do metabolismo estriatal exige um tempo de exposição mais prolongado (McCann et al., 2020; Mattiello et al., 2020). Portanto, as diretrizes de tratamento não devem se limitar apenas à normalização da hemoglobina, mas sim estender-se até a completa normalização da ferritina e de outros marcadores de estoque, visando consolidar os benefícios neurocognitivos a longo prazo (Iolascon et al., 2024; Svenson et al., 2021).

Por fim, a consistência dos ganhos em domínios como a atenção e a memória de curto prazo valida a necessidade de programas de saúde pública focados na detecção precoce da deficiência de ferro (Gedfie et al., 2022; Kapil et al., 2019). A associação entre o status de ferro e

o desempenho acadêmico em adolescentes destaca que a adolescência é uma segunda janela crítica de vulnerabilidade e oportunidade para intervenções nutricionais (Samson et al., 2022; Donker et al., 2021). Assim, a integração desses achados aponta para a urgência de recomendações clínicas que priorizem formulações de alta biodisponibilidade e esquemas de dosagem que garantam a adesão, assegurando que os benefícios cognitivos demonstrados nos ensaios clínicos possam ser replicados na prática pediátrica cotidiana (Iolascon et al., 2024; Bahbah et al., 2025).

4.2. O Ferro e o Manejo de Sintomas no TDAH

A associação entre o status de ferro e o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) tem ganhado robustez com o advento de técnicas avançadas de neuroimagem. Pesquisas utilizando o mapeamento por suscetibilidade quantitativa (QSM) revelaram que crianças diagnosticadas com TDAH apresentam conteúdos de ferro significativamente menores em regiões cerebrais estratégicas, como o núcleo caudado, putâmen, globo pálido e hipocampo, quando comparadas a pares neurotípicos (Tang et al., 2022). Essa redução no ferro regional correlaciona-se com a gravidade clínica da desatenção e hiperatividade, sugerindo que a insuficiência do mineral em circuitos estriatais e límbicos pode ser um componente fisiopatológico central do transtorno (Tang et al., 2022). Diante desse cenário, a suplementação oral de ferro emerge como uma terapia adjuvante promissora, com evidências indicando que a correção da deficiência de ferro pode resultar na melhora dos escores de sintomas em pacientes pediátricos (Ghogare et al., 2020).

Contudo, a interpretação da eficácia clínica dessa intervenção apresenta desafios, especialmente devido à discrepância observada entre os instrumentos de avaliação. Ensaio clínicos demonstraram melhorias significativas nas pontuações de sintomas de TDAH quando avaliadas por pais, mas esses resultados nem sempre são replicados nas avaliações conduzidas por professores (Pongpitakdamrong et al., 2022). Essa divergência pode refletir as diferenças nos contextos de observação — doméstico versus escolar — ou variações na percepção da carga sintomática (Pongpitakdamrong et al., 2022). Apesar dessa inconsistência nos relatos, a redução documentada nos sintomas de desatenção e impulsividade após o início da terapia marcial reforça o papel do mineral na modulação do comportamento (Ghogare et al., 2020). Assim, embora a suplementação não substitua os tratamentos convencionais, sua utilização como

estratégia complementar em crianças com deficiência comprovada pode otimizar o manejo clínico global (Pongpitakdamrong et al., 2022).

4.3. Mecanismos Biológicos e Neurodesenvolvimento

Os efeitos benéficos da suplementação de ferro sobre a cognição e o comportamento fundamentam-se em mecanismos biológicos complexos que sustentam a maturação cerebral. O ferro desempenha um papel indispensável na homeostase da dopamina, atuando como um cofator essencial da enzima tirosina hidroxilase, que é a etapa limitante na síntese deste neurotransmissor (McCann et al., 2020). Como a dopamina é central para as funções executivas, atenção e controle motor, qualquer insuficiência de ferro durante períodos críticos do desenvolvimento pode comprometer a sinalização dopaminérgica de forma duradoura (McCann et al., 2020). Além disso, o ferro é fundamental para os processos de metabolismo energético neuronal e para o desenvolvimento da integridade estrutural do sistema nervoso central, influenciando diretamente a conectividade cerebral (McCann et al., 2020).

Outro pilar biológico relevante é a participação do ferro na mielinização. As células responsáveis pela produção da bainha de mielina, os oligodendrócitos, possuem alta atividade metabólica e são particularmente dependentes da disponibilidade de ferro para a sua diferenciação e função (McCann et al., 2020). A carência deste micronutriente durante a infância e a adolescência — fases de intensa maturação e crescimento somático — pode resultar em uma mielinização subótima, gerando sequelas neurocognitivas irreversíveis que persistem mesmo após a recuperação dos parâmetros hematológicos periféricos (Donker et al., 2021). A manutenção da homeostase do ferro ao longo da jornada do feto ao adolescente é, portanto, determinante para garantir a funcionalidade de regiões como o hipocampo e os gânglios da base (Donker et al., 2021). Consequentemente, a identificação precoce da deficiência de ferro é crucial, uma vez que a vulnerabilidade do cérebro em desenvolvimento torna as janelas temporais de intervenção momentos únicos para a preservação do capital intelectual e da saúde mental futura (Donker et al., 2021).

4.4. Evolução das Formulações: Eficácia vs. Tolerabilidade

A transição da terapia marcial convencional para as novas tecnologias representa um marco significativo no manejo da deficiência de ferro em pediatria, impactando diretamente os resultados clínicos e neurocognitivos. Historicamente, os sais ferrosos tradicionais, como o

sulfato, o fumarato e o gluconato ferroso, têm sido o padrão-ouro devido à sua eficácia comprovada na elevação rápida da hemoglobina e ao seu baixo custo operacional (Moscheo et al., 2022). Contudo, a utilização dessas formulações é severamente limitada pela baixa tolerabilidade gastrointestinal, com estudos reportando que até 40% das crianças apresentam queixas como náuseas, dor abdominal, constipação ou diarreia, além de alterações na coloração dentária e sabor metálico persistente (Iolascon et al., 2024). Essa intolerância gera um ciclo de baixa adesão ao tratamento, o que é particularmente prejudicial quando o objetivo terapêutico foca na restauração de funções neurocognitivas superiores; uma vez que a repleção dos estoques de ferro no sistema nervoso central é um processo consideravelmente mais lento que a recuperação hematológica periférica, a continuidade da terapia por meses é imperativa (Moscheo et al., 2022).

Diante deste cenário, o desenvolvimento de novas tecnologias de entrega, como o ferro lipossomal, o ferro sucrosomial e os quelatos de aminoácidos como o bisglicinato ferroso, oferece uma solução promissora para otimizar a adesão terapêutica (Iolascon et al., 2024). O ferro lipossomal, especificamente, utiliza um sistema de encapsulamento em uma matriz de fosfolipídios que protege o mineral do contato direto com a mucosa gástrica, permitindo sua absorção por mecanismos de endocitose e vias paracetulares que minimizam a irritação local (Moscheo et al., 2022). Evidências demonstram que essas formulações modernas apresentam um perfil de segurança superior, com taxas de eventos adversos gastrointestinais drasticamente reduzidas e excelente palatabilidade, fatores que asseguram a persistência do paciente no protocolo de tratamento (Iolascon et al., 2024). Consequentemente, ao garantir uma exposição estável e prolongada ao ferro, essas tecnologias potencializam os ganhos no desenvolvimento neurocognitivo evolutivo, permitindo que os benefícios na inteligência e na memória sejam consolidados sem as interrupções frequentes causadas pelos efeitos colaterais dos sais tradicionais (Moscheo et al., 2022; Iolascon et al., 2024).

4.5. Desafios Metodológicos e Qualidade da Evidência

A síntese das evidências sobre o impacto da suplementação de ferro no neurodesenvolvimento infantil revela desafios metodológicos substanciais que exigem uma interpretação cautelosa dos dados disponíveis. Um dos principais obstáculos identificados na literatura é a elevada heterogeneidade entre os estudos primários, que apresentam disparidades críticas em termos de dosagens de ferro elementar, tempos de seguimento e, principalmente,

na escolha das ferramentas de avaliação cognitiva (Elliott et al., 2024). A multiplicidade de escalas utilizadas para mensurar sintomas de transtornos como o TDAH e o TEA, somada à variabilidade entre os relatos de pais e professores, dificulta a harmonização dos resultados em metanálises robustas (McWilliams et al., 2022). Além disso, muitos ensaios clínicos sofrem com amostras reduzidas e falta de poder estatístico para detectar diferenças significativas, o que contribui para que a certeza da evidência em desfechos específicos de sintomas comportamentais seja frequentemente classificada como "muito baixa" pelos critérios GRADE (Elliott et al., 2024).

Para mitigar esses riscos e elevar o rigor científico das revisões, torna-se essencial a adesão estrita a protocolos metodológicos internacionais. A aplicação das diretrizes PRISMA 2020 na elaboração e no relato dos resultados garante a transparência e a reprodutibilidade necessárias para que os achados possam subsidiar políticas de saúde pública (Page et al., 2021). De forma complementar, o uso das diretrizes da Colaboração Cochrane para o gerenciamento de revisões sistemáticas permite uma avaliação criteriosa do risco de viés, identificando falhas em processos de randomização e ocultação da alocação que poderiam distorcer a magnitude dos efeitos observados (Higgins et al., 2023). A integração desses protocolos de rigor metodológico é a única via para destilar a massa de dados heterogêneos e transformar evidências de baixa certeza em recomendações clínicas precisas, orientando a prática baseada em evidências no campo da hematologia e neuropediatria (Higgins et al., 2023; Elliott et al., 2024).

4.6. Implicações para a Prática Clínica, Políticas de Saúde e Pontos Fortes da Revisão

As evidências discutidas nesta revisão têm implicações diretas na condução clínica da deficiência de ferro em pediatria, sugerindo uma transição para protocolos mais individualizados e focados na tolerabilidade. Seguindo as recomendações atuais, a prática clínica deve priorizar o uso de doses mais baixas de ferro elementar, aproximadamente 2 mg/kg/dia, que se mostraram igualmente eficazes na correção da anemia ferropriva e significativamente melhor toleradas do que os regimes tradicionais de alta dosagem (Iolascon et al., 2024). Além da redução da dose, a estratégia de administração em dias alternados surge como uma alternativa fundamentada na fisiologia da hepcidina, permitindo uma melhor absorção fracionada e minimizando a exposição da mucosa gástrica ao ferro não absorvido, o que reduz a incidência de eventos adversos gastrointestinais (Mattiello et al., 2020). Tais ajustes

no esquema terapêutico são fundamentais para garantir a adesão prolongada, necessária para a restauração dos estoques cerebrais de ferro e a consolidação dos ganhos neurocognitivos.

Sob a perspectiva das políticas de saúde pública, a detecção precoce e o manejo da deficiência de ferro devem ser integrados aos cuidados primários de saúde centralizados no desenvolvimento infantil. A elevada carga global de transtornos do neurodesenvolvimento, particularmente em países de baixa e média renda, intensifica a urgência por intervenções nutricionais de baixo custo e alta eficácia que possam mitigar o impacto das carências de micronutrientes no capital intelectual das populações (Bitta et al., 2017). Programas nacionais de suplementação e fortificação devem considerar a incorporação de formulações com melhor perfil de segurança e palatabilidade para populações vulneráveis, assegurando que as diretrizes clínicas baseadas em evidências alcancem os contextos de maior necessidade epidemiológica (Iolascon et al., 2024; Bitta et al., 2017).

Como ponto forte, destaca-se que esta revisão foi conduzida sob o rigor dos protocolos PRISMA 2020 e da Colaboração Cochrane, combinando estratégias abrangentes de busca em literatura primária e cinzenta com o gerenciamento criterioso do risco de viés (RoB 2 e JBI) e a classificação da certeza das evidências pelo sistema GRADE (Page et al., 2021; Higgins et al., 2023). Ademais, o trabalho inova ao sintetizar de forma integrada tanto os domínios cognitivos gerais em escolares anêmicos e não anêmicos quanto o impacto específico em transtornos do neurodesenvolvimento e a tolerabilidade das novas tecnologias marciais, fornecendo um arcabouço sólido para a tomada de decisão médica e de saúde pública.

4.7. Limitações da Revisão

Embora esta revisão integre achados de alta relevância, ela apresenta limitações intrínsecas à heterogeneidade da literatura primária disponível. A principal dificuldade reside na variabilidade dos desenhos de estudo, que utilizam dosagens de ferro, tempos de intervenção e ferramentas de avaliação cognitiva muito díspares, o que dificulta a comparação direta dos resultados e a realização de metanálises com alto poder estatístico (Samson et al., 2022). Além disso, a certeza da evidência para desfechos comportamentais específicos em transtornos como o TDAH ainda é classificada como muito baixa, refletindo a carência de ensaios clínicos com amostras robustas e períodos de seguimento suficientemente longos para observar mudanças estruturais e funcionais permanentes no sistema nervoso central (Elliott et al., 2024).

5. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa confirma que a suplementação oral de ferro desempenha um papel fundamental na otimização do desenvolvimento neurocognitivo em crianças e adolescentes. A correção dos estoques de ferro produz benefícios clínicos significativos na inteligência, atenção e memória, com ganhos mais expressivos (DMP entre 0,79 e 1,01) em indivíduos que apresentam anemia ferropriva basal. Intervenções com duração igual ou superior a quatro meses mostram-se determinantes para a consolidação desses ganhos cognitivos, respeitando a cinética de reposição do mineral no sistema nervoso central.

No que tange aos transtornos do neurodesenvolvimento, especificamente o TDAH, os achados indicam uma associação biológica entre o baixo conteúdo de ferro em regiões subcorticais e a gravidade dos sintomas. Contudo, a eficácia da suplementação marcial como intervenção isolada no manejo de hiperatividade e desatenção ainda carece de robustez estatística. A certeza da evidência para esses desfechos comportamentais permanece classificada pelo sistema GRADE como "muito baixa", em decorrência da heterogeneidade metodológica e do tamanho amostral reduzido dos ensaios clínicos disponíveis.

A condução terapêutica da deficiência de ferro em pediatria deve priorizar a tolerabilidade gastrointestinal para assegurar a adesão prolongada necessária aos ganhos neurocognitivos. Recomenda-se a utilização de doses mais baixas, de aproximadamente 2 mg/kg/dia de ferro elementar, que apresentam eficácia hematológica satisfatória e menor incidência de eventos adversos. Adicionalmente, esquemas de administração em dias alternados e o emprego de formulações tecnológicas (como ferro lipossomal e bisglicinato ferroso) destacam-se como estratégias superiores aos sais ferrosos tradicionais em pacientes com baixa tolerância ou dificuldades de adesão.

Investigações futuras devem focar na padronização das ferramentas psicométricas de avaliação cognitiva e na condução de ensaios clínicos randomizados de larga escala que comparem diretamente diferentes formulações e regimes de dosagem. É imperativo avaliar desfechos de longo prazo centrados no paciente — como desempenho acadêmico e qualidade de vida —, além de incorporar biomarcadores modernos (como a hepcidina) para orientar o tratamento personalizado e evitar riscos de toxicidade.

REFERENCIAS

ANDRADE, C. Mean difference, standardized mean difference (SMD) and their use in meta-analysis: as simple as it gets. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 20f13681, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.20f13681>. Acesso em: 14 maio 2026.

BAHBAH, W. A. et al. Interventional impact of liposomal iron on iron-deficient children developmental outcome: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Pediatric Research**, [S. l.], 2025. Ahead of print. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-025-01234>. Acesso em: 22 jun. 2026.

BITTA, M. et al. Burden of neurodevelopmental disorders in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **Wellcome Open Research**, [S. l.], v. 2, p. 121, 2017. Acesso em: 10 maio 2026.

CAMASCHELLA, C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. **Blood Reviews**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 225-233, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.004>. Acesso em: 05 jun. 2026.

DONKER, A. E.; VAN DER STAALIJ, H.; SWINKELS, D. W. The critical roles of iron during the journey from fetus to adolescent: Developmental aspects of iron homeostasis. **Blood Reviews**, [S. l.], v. 50, p. 100866, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100866>. Acesso em: 18 maio 2026.

ELLIOTT, Stephen D. et al. Iron Supplementation in Management of Neurodevelopmental Disorders: Systematic Review, Meta-Analysis, and Qualitative Synthesis. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 178-186, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20230081>. Acesso em: 12 maio 2026.

FARAONE, S. V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 562-575, 2019. Acesso em: 25 jun. 2026.

GEDFIE, S.; GETAWA, S.; MELKU, M. Prevalence and associated factors of iron deficiency and iron deficiency anemia among under-5 children: a systematic review and meta-analysis. **Global Pediatric Health**, [S. l.], v. 9, p. 2333794X221110860, 2022. Acesso em: 30 maio 2026.

GHOGARE, A. S. et al. Study of iron profile and effect of oral iron supplementation in patients of attention deficit hyperactivity disorder: a case series. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [S. l.], v. 14, p. VR01-VR05, 2020. Acesso em: 02 jun. 2026.

HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 6.4. [S. l.]: Cochrane Collaboration, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 15 jun. 2026.

IOLASCON, A. et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. **Hemasphere**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. e108, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hem3.108>. Acesso em: 08 maio 2026.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Critical Appraisal Tools**. [S. l.]: JBI, 2021. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em: 20 maio 2026.

KAPIL, U.; KAPIL, R.; GUPTA, A. National Iron Plus Initiative: Current status & future strategy. **Indian Journal of Medical Research**, [S. l.], v. 150, n. 3, p. 239-247, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1782_18. Acesso em: 28 jun. 2026.

LEADER, G. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review. **Nutrients**, [S. l.], v. 14, n. 7, p. 1471, 2022. Acesso em: 11 jun. 2026.

LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10021, p. 907-916, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0). Acesso em: 04 maio 2026.

MATTIELLO, V. et al. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: Consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. **European Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 179, n. 4, p. 527-545, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03597-5>. Acesso em: 19 jun. 2026.

MCCANN, S.; PERAPOCH AMADÓ, M.; MOORE, S. E. The role of iron in brain development: a systematic review. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 7, p. 2001, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/n12072001>. Acesso em: 07 maio 2026.

MCWILLIAMS, S. et al. Iron deficiency and common neurodevelopmental disorders: a scoping review. **PLoS One**, [S. l.], v. 17, n. 9, p. e0273819, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273819>. Acesso em: 13 jun. 2026.

MOSCHEO, C. et al. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. **Metabolites**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 289, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/metabo12040289>. Acesso em: 21 maio 2026.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, p. n160, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>. Acesso em: 29 maio 2026.

PONGPITAKDAMRONG, A. et al. Effect of iron supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and iron deficiency: a randomized controlled trial. **Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 80-86, 2022. Acesso em: 16 jun. 2026.

POSNER, J.; POLANCZYK, G. V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10222, p. 450-462, 2020. Acesso em: 01 jun. 2026.

SAMSON, K. L.; FISCHER, J. A.; ROCHE, M. L. Iron status, anemia, and iron interventions and their associations with cognitive and academic performance in adolescents: a systematic review. **Nutrients**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 224, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/n14010224>. Acesso em: 10 jun. 2026.

SVENSON, N. et al. A simplified diagnostic pathway for the differential diagnosis of iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease. **International Journal of Laboratory Hematology**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 1644-1652, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13666>. Acesso em: 27 maio 2026.

TANG, S. et al. Quantitative susceptibility mapping shows lower brain iron content in children with attention-deficit hyperactivity disorder. **Human Brain Mapping**, [S. l.], v. 43, n. 8, p. 2495-2502, 2022. Acesso em: 03 maio 2026.