

Review Article/Artigo de Revisão

Preventive oral iron supplementation for non-anemic women during pregnancy Suplementação preventiva com ferro oral em grávidas não anémicas

Ana Luisa Neves*, Ana Isabel Guimarães*, Cristiana Rolão*

Unidade Saúde Familiar Camélias, Vila Nova de Gaia, Portugal
Unidade Saúde Familiar Oceanos, Matosinhos, Portugal

Abstract

Objective: To determine whether preventive iron supplementation during pregnancy affects the risk for maternal anemia, low birth weight and preterm birth.

Methods: A systematic review was performed for papers published between January 2000 and December 2009, in Portuguese, Spanish and English languages, in the medical databases Medline/Pubmed, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, Clinical Knowledge Summaries and evidence-based medicine sites, using the MeSH keywords Iron, Pregnancy and Dietary Supplements. The Strength Of Recommendation Taxonomy (SORT) of the American Family Physician was used to evaluate the quality of the studies and the strength of recommendation.

Results: Ninety-seven articles were found, but only 7 matched the inclusion criteria (2 guidelines, 1 evidence-based review, 2 systematic reviews and 2 clinical trials). Prophylactic supplementation with iron seems to be effective in preventing anemia and iron deficiency at term, but no evidence of significant reduction in low birth weight or preterm birth prevalence was found.

Conclusions: There is insufficient evidence to recommend routine iron supplementation in non anaemic pregnant women. A high level of heterogeneity was found among clinical trials, which provided limited information and focused primarily on maternal changes in hemoglobin. Further patient-oriented studies are needed to address this question.

Palavras-chave (DeCS): Ferro, Gravidez, Suplementos Dietéticos

INTRODUÇÃO

A anemia ferropénica, decorrente da depleção das reservas corporais durante a gravidez, é a deficiência nutricional mais comum entre as mulheres grávidas e tem sido recorrentemente associada a diversas consequências potencialmente graves para mãe e para o feto¹.

As mulheres grávidas com anemia ligeira a moderada podem passar a gravidez e o parto sem qualquer sintoma, desde que bem compensadas². A anemia durante a gravidez pode, no entanto, estar associada a um aumento de susceptibilidade para infeções e recobros mais prolongados, assim como a uma maior prevalência da mortalidade materna devido a hemorragia anteparto e pós-parto, hipertensão gestacional e sépsis^{2,3}.

* Internas de Medicina Geral e Familiar

Também têm sido apontadas consequências fetais da anemia materna, nomeadamente uma prevalência acrescida de anemia nos recém-nascidos^{2,4}. Por outro lado, a prevalência de partos prematuros e de baixo peso à nascença é maior em mulheres com anemia moderada^{3,4,5}. Outras consequências que têm sido apontadas são o aumento da susceptibilidade para infecções, diminuição da performance cognitiva e perturbações do desenvolvimento nestas crianças^{6,7}.

Dadas as consequências do défice de ferro durante a gravidez acima citadas, a suplementação oral com ferro tem sido extensamente utilizada em mulheres grávidas não anémicas, de forma profiláctica^{1,8}. No entanto, esta abordagem é questionável – se, por um lado, a suplementação não é isenta de efeitos adversos (hemoconcentração, sobrecarga de ferro e aumento do risco de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intra-uterino)^{1,9}, por outro os benefícios desta prática em termos de resultados clínicos não são ainda claros^{10,11}. Por estes motivos, é fundamental conhecer a evidência actualmente disponível sobre o impacto da suplementação de ferro em grávidas não anémicas.

Neste contexto, foi realizada uma revisão baseada na evidência, tendo como objectivo determinar se a suplementação preventiva com ferro em grávidas não anémicas influencia o risco de anemia materna, prematuridade e baixo peso à nascença.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, TRIP e InfoPoems, de revisões baseadas na evidência, normas de orientação clínica, metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados e aleatorizados e estudos caso-controlo, publicados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009, em Português, Inglês e Espanhol, utilizando para o efeito os termos MeSH: “Iron”, “Pregnancy” and “Dietary Supplements”.

No Índice de Revistas Médicas Portuguesas, a pesquisa foi feita seguindo os critérios supracitados, mas usando os descritores portugueses respectivos da lista dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Ferro, Gravidez, Suplementos Dietéticos.

Os critérios de inclusão utilizados nesta revisão foram os seguintes:

- População: grávidas não anémicas.
- Intervenção: suplementação com ferro.
- Comparação: suplementação com ferro *versus* não suplementação com ferro.

- Resultados: anemia materna, prematuridade e baixo peso à nascença, morbilidade associada à suplementação com ferro.

Foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician (AFP)* para avaliação da qualidade dos estudos e atribuição das forças de recomendação¹². A selecção dos artigos e a atribuição dos níveis de qualidade dos mesmos foi atribuída por todas as autoras, segundo a escala supracitada¹².

RESULTADOS

Sete artigos foram incluídos neste artigo de revisão, entre os quais dois ensaios clínicos, duas revisões sistemáticas, uma revisão baseada na evidência e duas normas de orientação clínica.

Efeito na prematuridade e na prevalência de baixo peso ao nascer

Com o objectivo de avaliar o impacto da suplementação profiláctica de ferro na prematuridade, Dal Pizzol *T et al*¹¹ conduziram um ensaio clínico numa amostra de 5.564 grávidas com idade igual ou superior a 20 anos e idade gestacional inferior a 28 semanas, vigiadas nos Sistema Nacional de Saúde brasileiro, entre 1991 e 1995 [Quadro 1]. Após ajuste para potenciais variáveis de confundimento, verificou-se que a suplementação com ferro não reduziu o risco de prematuridade (OR = 0.88; 95%CI: 0.73-1.07), baixo peso ao nascer (OR = 0.99; 95%CI: 0.75-1.31) ou muito baixo peso ao nascer (OR = 0.58; 95%CI: 0.29-1.13). Segundo uma revisão sistemática de *Rasmussen et al*¹³ que incluiu 23 artigos, concluiu-se que a suplementação de grávidas não-anémicas com ferro não parece aumentar de forma estatisticamente significativa, o peso ao nascer ou a duração da gestação [Quadro 1].

*Palma S et al*¹⁴ conduziram por sua vez um estudo caso-controlo em 1256 grávidas, tendo como objectivo avaliar os efeitos da suplementação com ferro (80 mg sulfato ferroso/dia) [Quadro 1]. A suplementação com ferro associou-se neste estudo a um menor risco de baixo peso à nascença (OR 0.58, 95% CI 0.34 to 0.98), após ajuste para as variáveis escolaridade materna, índice de massa corporal, intercorrências durante a gravidez, consumo de tabaco e antecedentes de baixo peso ao nascer em gestações prévias. Foi encontrada uma tendência estatisticamente significativa entre a redução de risco de baixo peso ao nascer e a duração da suplementação de ferro (p=0.001), no entanto, entre todos os artigos incluídos, este é o *único* que suporta a existência desta relação.

Efeito na anemia materna

Quadro I. Estudos aleatorizados e controlados e revisões incluídos, com a respectiva qualidade da evidência classificada segundo a taxonomia SORT12

Referência	Métodos	Resultados	Conclusões	Qualidade do estudo ¹²
Dal Pizzol et al, 2009	Estudo aleatorizado e controlado n=3865 Suplementação com ferro (dose variável)	Prematuridade Baixo peso ao nascer	Suplementação com ferro em grávidas não anémicas não está associada a maior risco de baixo peso ao nascer ou parto prematuro	2
Palma S et al, 2008	Estudo aleatorizado e controlado n=1256 Suplementação com ferro (dose variável)	Baixo peso ao nascer	Suplementação com ferro em grávidas não anémicas está associada a um maior risco de baixo peso ao nascer	1
Peña-Rosas JP et al, 2009	Revisão sistemática 49 estudos Suplementação com ferro (dose variável)	Anemia Baixo peso ao nascer Prematuridade Desenvolvimento psicomotor Infecção no periparto	Suplementação com ferro é eficaz na prevenção da anemia, mas não parece afectar significativamente os <i>outcomes</i> clínicos	1
Rasmussen K et al, 2001	Revisão sistemática 23 estudos Suplementação com ferro (dose variável)	Prematuridade Baixo peso ao nascer	Suplementação com ferro em grávidas não anémicas não está associada a um maior risco de baixo peso ao nascer ou parto prematuro	1
Kirkham C et al, 2005	Revisão baseada na evidência	Anemia	Dever-se-á oferecer às mulheres grávidas o rastreio para anemia e tratar apenas se necessário, não se preconizando o uso profiláctico de ferro em grávidas não anémicas	2

Peña-Rosa JP et al¹⁵ realizaram uma revisão sistemática para a *The Cochrane Collaboration* sobre o tema, na qual incluíram um total de 49 estudos (n=23200) [Quadro 1]. No global, os autores consideraram que os estudos incluídos apresentavam uma grande heterogeneidade ao nível dos principais *outcomes* avaliados. A suplementação universal de ferro ou ferro e ácido fólico (diária ou semanalmente) é eficaz na prevenção da anemia e deficiência de ferro no termo, e o efeito não diferiu significativamente entre mulheres tratadas diariamente ou de forma intermitente. Não foi encontrada evidência, no entanto, de uma redução significativa em *outcomes* maternos ou fetais ad-

versos (baixo peso ao nascer, atraso de desenvolvimento, parto pré-termo, intercorrências infecciosas, hemorragia pós-parto).

Segundo uma revisão baseada na evidência realizada por Kirkham C et al¹⁶ e que incluiu 14 estudos, dever-se-á oferecer às mulheres grávidas o rastreio para anemia (através de doseamentos de hemoglobina e hematócrito) e tratar apenas se necessário, não se preconizando o uso profiláctico do ferro em grávidas não anémicas (*Strength of Recommendation* (SOR) B, segundo a SORT da *American Family Physician*) [Quadro 1].

A *United States Preventive Services Task Force* (USPS-

TF) conclui também que a evidência actual é insuficiente para recomendar a favor ou contra a suplementação de ferro profiláctica em grávidas não anémicas¹⁷. Segundo o *American College of Gynecologists and Obstetricians* (ACOG), existe evidência de boa qualidade a apoiar que a suplementação profiláctica de ferro diminui a prevalência de anemia materna no termo, no entanto esta diminuição não se traduz de forma clara na melhoria de resultados clínicos como a redução da prematuridade ou do baixo peso ao nascer¹⁸.

Efeitos adversos

Segundo a revisão sistemática anteriormente citada, conduzida por *Peña-Rosa JP et al*¹⁵, os efeitos secundários associados à terapêutica e a hemoconcentração (Hb > 13.0 g/dl) foram mais frequentes nas grávidas suplementadas com ferro [Quadro 1]. A ocorrência destes efeitos durante a gravidez sugerem a necessidade de otimizar as doses e esquemas de suplementação que, à luz da evidência actual, deverão ser apenas preconizados em grávidas anémicas.

CONCLUSÕES

A suplementação de ferro em grávidas não anémicas está associada a níveis mais elevados de hemoglobina materna e parece ser eficaz na prevenção da anemia e deficiência de ferro no termo - mas o impacto clínico deste achado permanece pouco claro, uma vez que não existe evidência robusta de que este efeito influencie de forma significativa outros *outcomes* clínicos materno-fetais, nomeadamente o risco de prematuridade ou baixo peso à nascença (SOR A). Por outro lado, a suplementação com ferro apresenta efeitos adversos que não podem ser negligenciados, tais como a hemoconcentração e a sobrecarga de ferro.

Os ensaios clínicos realizados até à data apresentam uma informação limitada em relação aos *outcomes* clínicos materno-fetais. Os artigos incluídos nas revisões sistemáticas e normas de orientação clínica consideradas, nomeadamente, focam-se principalmente em *outcomes* analíticos, com realce para os valores de hemoglobina. Ressalva-se ainda que os estudos incluídos apresentam uma elevada heterogeneidade, nomeadamente em relação às populações em estudo e à dose de ferro utilizada, o que limita uma adequada interpretação dos dados e dificulta a sua extrapolação para a nossa população. São por isso necessários mais estudos, metodologicamente robustos e que privilegiem uma perspectiva vocacionada para a avaliação de resultados clínicos em detrimento de analíticos.

Atendendo a estas limitações, e à luz da evidência actual, não existe evidência suficiente para recomendar a favor ou contra a suplementação profiláctica com ferro nas grávidas não anémicas (SOR A).

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 1992.
2. Kalaivani K. Prevalence & consequences of anemia in pregnancy. *Indian J Med Res* 2009; 130: 627-633.
3. Prema K, Neela Kumari S, Ramalakshmi BA. Anemia and adverse obstetric outcome. *Nutr Rep Int* 1981; 23 : 637-43.
4. Kilbridge J, Bakea TG, Parapia LA, Khoury SA, Shugaidef SW, Jerwood D. Anemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anemia in infancy: a case-control study in Jordan. *Int J Epidemiol* 1999; 28 : 461-8.
4. Murphy, J.F., et al., Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet*, 1986. 1(8488): p. 992-5.
5. Prema K, Ramalakshmi BA, Madhavapeddi R, Babu S. Effect of intramuscular iron therapy in anemic pregnant women. *Indian J Med Res* 1982; 73: 534-46.
6. McCann JC, Ames, BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007;85:93-45.
7. Aggett, PJ, Agostoni, C, Axelsson, I, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:337-45.
8. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD004736.
9. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl):1285S-7S.
10. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Amer J Perinatol* 2000; Volume 17(Number 03): 137-146
11. Dal Pizzol T, Giugliani E, Mengue SS. Association between iron supplementation during pregnancy and prematurity, low birth weight, and very low birth weight. *Cad Saúde Pública* 2009; 25(1):160-168.
12. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewingman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004; 69 (3): 548-56.
13. Rasmussen KM. Is There a Causal Relationship between Iron Deficiency or Iron-Deficiency Anemia and Weight at Birth, Length of Gestation and Perinatal Mortality. *J Nutr* 2001; 131:590S- 603S.
14. Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Iron but not acid folic supplementation reduces the risk of low birth weight in pregnant women without anemia: a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62:120-124.
15. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004736. DOI:10.1002/14651858.CD004736.pub3.
16. Kirkham C, Harris S, Grzybowski. Evidence-Based Prenatal Care: Part I. General Prenatal Care and Counseling Issues. *Am Fam Physician* 2005; 71:1307-16, 1321-2.
17. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for iron deficiency anemia - including iron supplementation for children and pregnant women. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2006.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Anemia in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (ACOG); 2008 Jul. 7 p. (ACOG practice bulletin; no. 95)]