



ARTIGO DE REVISÃO

**SUPLEMENTAÇÃO DE SULFATO FERROSO NA GESTAÇÃO E ANEMIA
GESTACIONAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA****FERROUS SULFATE SUPPLEMENTATION IN PREGNANCY AND
GESTATIONAL ANEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW**Caroline Figueiredo da Silva¹Gustavo Figueiredo da Silva²Heloisa da Silva Schafaschek³Maria Augusta Baptista Guimbala⁴Sthéfane de Almeida⁵Jean Carl Silva⁶**RESUMO**

Este estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre a influência da suplementação de ferro na prevenção da anemia ferropriva na gestação e seus efeitos associados na saúde do binômio mãe e feto. Para tanto, foram consultadas as bases de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO com os descritores “anemia”, “pregnancy” e “ferrous sulfate”, e selecionados os estudos que avaliavam os benefícios, malefícios e/ou a necessidade da suplementação ferrosa durante a gestação. Dos duzentos e um (201) artigos selecionados, onze (11) se enquadravam nos critérios. Dentre esses, quatro (04) abordaram apenas aspectos positivos, quatro (04) somente a perspectiva negativa e três (03) apresentaram ambos os lados. Ademais, oito (08) artigos fizeram ressalvas que contrapõem o atual modelo de uso rotineiro no Brasil, evidenciando que a suplementação individual de ferro seja preferida à rotineira. Isso porque, embora a anemia seja apontada como geradora de abortos espontâneos, restrição de crescimento intrauterino, parto pré-termo, pré-eclâmpsia, dentre outros, a suplementação também pode gerar efeitos negativos, os quais são resultantes tanto da hemoconcentração – em função do aumento expressivo dos níveis de hemoglobina – quanto dos efeitos colaterais da suplementação, como náuseas, vômitos, dor abdominal e constipação. Ainda, não houveram diferenças nos valores de hemoglobina e de prevalência de anemia significantes nos estudos avaliados, nem desfechos clinicamente relevantes em gestantes não anêmicas que receberam profilaxia com sulfato ferroso. Desse modo, o uso individualizado de acordo com cada paciente é mais plausível, pois a forma rotineira negligencia aspectos individuais, como a melhor frequência de uso, a demanda e os efeitos colaterais.

¹ Acadêmica de medicina pela Universidade da Região de Joinville.² Acadêmico de medicina pela Universidade da Região de Joinville.³ Acadêmica de medicina pela Universidade da Região de Joinville.⁴ Acadêmica de medicina pela Universidade da Região de Joinville.⁵ Acadêmica de medicina pela Universidade da Região de Joinville.⁶ Doutorado pela Universidade Federal de São Paulo e afiliado ao departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville.



Descritores: Anemia. Gravidez. Sulfato ferroso.

ABSTRACT

This study aimed to realize a literature review about the influence of iron supplementation on the prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and its associated effects on the health of the mother and fetus binomial. Therefore, were consulted the databases PUBMED, MEDLINE and SCIELO with the descriptors “anemia”, “pregnancy” and “ferrous sulfate”, selecting the studies that evaluated the benefits, harms and/or the necessity of ferrous supplementation during pregnancy. Of the two hundred and one (201) selected articles, eleven (11) fit the criteria. Among these, four (04) addressed only positive aspects, four (04) only negative perspective and three (03) presented both sides. In addition, eight (08) articles made caveats that counterpose the current model of routine use in Brazil, evidencing that individual iron supplementation is preferred to routine. This because, although anemia is pointed as generating spontaneous abortions, intrauterine growth restriction, preterm delivery, preeclampsia, among others, supplementation can also generate negative effects, both of which result from hemoconcentration –as a function of increased hemoglobin levels- as well as the side effects of supplementation, such as nausea, vomiting, abdominal pain and constipation. Furthermore, there were no significant differences in hemoglobin values and prevalence of anemia in the studies evaluated nor clinically relevant outcomes in non-anemic pregnant women who received prophylaxis with ferrous sulfate yet. In this way, the individualized use according to each patient is more plausible, since the routine way neglects individual aspects, such as the best frequency of use, the demand and the side effects.

Keywords: Anemia. Ferrous sulfate. Pregnancy.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que a anemia acometa pelo menos 4 em cada 10 gestantes, sendo que metade dos casos está relacionada à anemia ferropriva⁽¹⁾. Isso porque durante a gravidez o aumento do volume plasmático excede o crescimento do volume de globos vermelhos e gera hemodiluição fisiológica, com redução da concentração de hemoglobina⁽¹⁾. Ademais, a necessidade de ferro aumenta principalmente no 2º trimestre para compensar a expansão de eritrócitos e no 3º trimestre para permitir o crescimento da placenta e do feto, resultando no maior risco de anemia ferropriva⁽²⁾.

A deficiência de ferro, por sua vez, pode resultar em efeitos negativos na função placentária, gerar abortos espontâneos, restrição de crescimento intrauterino, parto pré-termo e pré-eclampsia⁽³⁾. Assim, a forma mais efetiva e utilizada para corrigir a anemia é a suplementação com sulfato ferroso e a introdução de uma alimentação adequada⁽⁴⁾. No Brasil,



a suplementação é indicada a todas as gestantes, seguindo recomendações da OMS⁽⁴⁾. Entretanto, estudos têm demonstrado que a suplementação férrica em mulheres com altas taxas de hemoglobina deve ser limitada, uma vez que o consumo excessivo de ferro pode levar a um aumento nos níveis de hemoglobina e da viscosidade do sangue, que resultam em má perfusão placentária e desfechos negativos para o recém-nascido e para a mãe, como baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, hipertensão materna e retardo do crescimento intrauterino⁽¹⁾. Além disso, os efeitos colaterais da suplementação também devem ser considerados e incluem complicações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e constipação⁽¹⁾.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a influência da suplementação de ferro na prevenção da anemia ferropriva na gestação bem como investigar os benefícios e malefícios advindos dessa prática frente às complicações ao feto e à mãe, consequentes tanto da anemia ferropriva quanto da hemoconcentração e dos efeitos colaterais da suplementação férrica.

MÉTODOS

Para o presente estudo de revisão sistemática qualitativa, foram consultados artigos nas bases de dados PUBMED (National Library of Medicine and The National Institute of Health), MEDLINE (US National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Na estratégia de busca, os descritores utilizados foram “anemia”, “pregnancy” e “ferrous sulfate”.

A partir dos artigos encontrados, foram selecionados todos os artigos científicos publicados entre o período de 2007 até maio de 2017, no idioma português ou inglês, e que estivessem disponíveis na íntegra. Todos os tipos de estudos foram incluídos nessa revisão.

Além disso, os estudos foram considerados elegíveis para inclusão quando corresponderam aos seguintes critérios: deveriam avaliar os benefícios e/ou a necessidade da suplementação ferrosa durante a gestação em mulheres anêmicas e não anêmicas, a prevalência da anemia gestacional e/ou os impactos da anemia gestacional na saúde da mãe e do recém-nascido, correlacionando com o uso do sulfato ferroso.



Foram excluídos os artigos repetidos e aqueles que não entraram em consonância com a proposta desta revisão nem se enquadraram nos critérios de inclusão mencionados a partir da leitura dos títulos e dos resumos de cada um dos artigos científicos selecionados.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados estabelecidas resultou em 201 artigos, sendo dezoito (118) artigos científicos da base de dados MEDLINE, setenta e sete (77) da PUBMED e seis (6) da SciELO. Depois de realizada uma leitura sistematizada dos títulos e dos resumos, sempre respeitando os critérios de inclusão e exclusão, foram eleitos 11 artigos para análise minuciosa. Detalhes do número de artigos encontrados e selecionados por cruzamento dos descritores estão esquematizados na Figura (1).

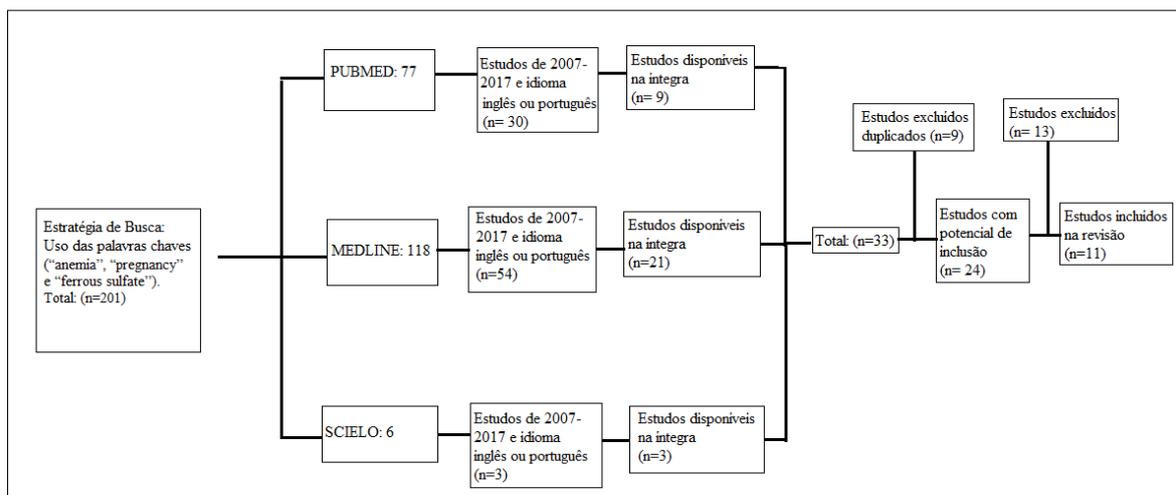


Figura 1 Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, segundo os descritores das bases de dados.

Os onze artigos selecionados para o presente estudo foram analisados conforme as informações sobre sulfato ferroso, sendo seus resultados expostos por meio da tabela I.

Tabela 1 Resultados dos artigos selecionados dividido em aspectos positivos da suplementação com sulfato ferroso, aspectos negativos e conclusão presente no estudo original.

Artigos	Aspectos positivos	Aspectos negativos	Conclusão
ZIAEI S., 2007	Não abordados	Transtorno hipertensivo	É inviável em mulheres sem



		e IGP	anemia
ZIAEI S., 2008	Não abordados	Hemoconcentração e estresse oxidativo	O uso não é necessário a todas as mulheres
SECK BC, 2009	Prevenção da anemia e as suas consequências	Não abordados	A utilização é positiva
ADHIKARI K., 2009	Junto a um programa de educação reduz a prevalência de anemia	Dificuldade de aderência	É positiva caso complementada com um programa de educação
SOUZA AL, 2009	Não abordados	Diarreia e dor epigástrica	À medida que a dose aumenta, diminui a aderência ao tratamento e aumentam os efeitos colaterais
FALAH, 2011	Menor incidência de DF no parto	RCF, prematuridade, pré-eclâmpsia e diabetes mellitus	Há consequências positivas e negativas
BOUZARI Z., 2011	Previne anemia ferropriva	Não abordados	Uso recomendado quando adaptada a frequência
RIBOT B., 2013	Reduz a incidência de DF, partos prematuros e anemia ferropriva	Em altas concentrações, aumenta-se o risco de hemoconcentração	A dose pautada de acordo com a paciente é vantajosa
CESAR J.A., 2013	Forma mais efetiva de prevenir anemia	Não abordados	Suplementação é positiva e deve ser expandida
ALIZADEH L., 2016	Não abordados	Não demanda-se o uso em mulheres com elevada concentração	Não é necessária a todas as mulheres grávidas



de Hb

MILMAN N.,
2016Menor incidência de
DF, anemia ferropriva e
eventos adversos

Não abordados

Suplementação é positiva se
adaptada à paciente

Síglas utilizadas: DF = deficiência de ferro; RCF = restrição de crescimento fetal; Hb = hemoglobina; IGP = idade gestacional pequena

DISCUSSÃO

A OMS reconhece que as deficiências de vitamina A, iodo, vitamina D e cálcio são mais prevalentes em países de baixa renda, enquanto a deficiência de ferro é comum em todo o mundo ⁽³⁾. Na prática, porém, apenas a suplementação de ferro é fortemente recomendada dentre todas as deficiências expostas e, para esse fim, o medicamento com maior destaque é o sulfato ferroso, tanto por causa da alta eficácia, quanto em função da tolerabilidade e baixo custo que apresenta ⁽³⁾. Nesse contexto, a OMS preconiza uma dose de 30 a 60 mg diário de sulfato ferroso para profilaxia em todas as gestantes, medida também adotada pelo Ministério da Saúde, que recomenda uma dose profilática de 40mg por dia para as gestantes e puérperas ⁽¹⁾.

Entretanto, novos estudos ^(1, 2, 3) questionam a suplementação rotineira para todas as gestantes, sugerindo que a prescrição individual seja preferida na medida em que se considera as necessidades de cada paciente individualmente. Tal mudança, tem como base os aspectos negativos da suplementação de ferro presentes em 7 dos 11 estudos selecionados para essa revisão ⁽¹⁻²⁻⁵⁻⁶⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾. A hemoconcentração, por exemplo, é um dos fatores que engloba esse grupo e foi relacionada como consequência da administração de maiores doses de sulfato ferroso ou da suplementação em mulheres com valores de hemoglobina elevados ao longo da gestação ^(2, 6). Além disso, desconstruiu-se a relação entre suplementação para gestantes com altos níveis de hemoglobina e prevenção da anemia no puerpério ⁽⁶⁾ e outros estudos ^(8, 9) problematizaram a aderência ao sulfato ferroso, sendo os efeitos colaterais do fármaco um dos aspectos negativos do tratamento. Isso porque à medida que a dose da suplementação aumenta os efeitos adversos, como diarreia e dor epigástrica, também são gradativamente mais importantes e resultam em menor aderência à profilaxia ⁽⁹⁾.



Aliado a isso, evidenciou-se que níveis elevados de hemoglobina, hematócrito e ferritina estão associados a um maior risco de restrição de crescimento fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia e diabetes mellitus, demonstrando que a suplementação em mulheres não anêmicas pode causar outras consequências negativas além da hemoconcentração⁽¹⁰⁾. Assim também foi apontado no estudo duplo cego controlado com placebo⁽⁵⁾, realizado com 727 gestantes que apresentavam valor de hemoglobina superior ou igual a 13,2 g/dL no 2º trimestre de gestação, em que se demonstrou maior número de mulheres com hipertensão no grupo que recebia sulfato ferroso diariamente, e assim, problematizou os impactos que a suplementação férrica pode gerar em mulheres não anêmicas.

Em contrapartida, 4 dos 11 estudos selecionados abordam aspectos positivos a respeito da utilização do sulfato ferroso durante a gestação, tanto para mulheres anêmicas, como para não anêmicas⁽³⁻⁴⁻⁷⁻¹¹⁾. Uma das justificativas para essa suplementação é o fato das mulheres não apresentarem alterações substanciais em seus hábitos alimentares durante o período gravídico, e dessa forma, não alcançarem ingestão dietética com maior biodisponibilidade férrica, que em função do alto requisito fisiológico de ferro nesse período implicaria mudanças fundamentais nos padrões nutricionais⁽³⁾. Esse, por sua vez, não está presente na maior parte das dietas, pois na gestação a necessidade de absorção de ferro requerida passa de 0,8 para $\leq 7,5$ mg⁽⁴⁾. Além disso, os níveis séricos de ferritina e hemoglobina diminuem após 12 semanas de gestação, mesmo com a suplementação ferrosa e em qualquer um dos três regimes testados (diariamente, três vezes por semana e semanal), demonstrando maior necessidade de ferro durante esse período⁽¹¹⁾. Porém, embora a suplementação de ferro em todas as posologias não pudesse normalizar os níveis de hemoglobina, poderia prevenir uma anemia ferropriva mais grave⁽¹¹⁾.

Do ponto de vista prático, a administração oral de ferro é a primeira escolha para restaurar as reservas de ferro, pois permite que o mecanismo fisiológico normal da absorção gastrointestinal seja usado. Ainda, a suplementação férrica oral não implica risco de sobrecarga de ferro e outras complicações associadas à administração intravenosa desse elemento, bem como continua sendo um tratamento padrão estabelecido dada a sua alta eficácia, tolerabilidade, baixo custo e boa disponibilidade⁽³⁾. Também, existem evidências suficientes de que essa intervenção é capaz de reverter quadros de anemia e assim trazer



benefícios à mãe e principalmente à criança, como menor ocorrência de prematuridade, restrição do crescimento intrauterino e melhor desenvolvimento neuropsicomotor⁽⁴⁾.

Para tanto, é essencial o acesso gratuito ao sulfato ferroso, visto que aumenta a adesão das gestantes ao tratamento em relação àquelas que recebem a receita para comprar o fármaco⁽⁷⁾. Pois, o diferencial em conformidade foi corroborado pelos perfis hematológicos no final da gravidez e demonstrou uma prevalência de anemia significativamente maior entre as mulheres que receberam somente a prescrição do medicamento em relação às mulheres que receberam os comprimidos de forma gratuita⁽⁷⁾.

Portanto, a prevenção e o tratamento da anemia ferropriva por meio da suplementação com sulfato ferroso é recomendada para todas as gestantes pela OMS e Ministério da Saúde no Brasil⁽¹²⁾, visto ser apontada por muitos estudos como responsável não somente por reduzir prevalência de anemia, mas também de evitar desfechos negativos a exemplo de prematuridade e baixo peso ao nascer do bebê. Entretanto, há crescentes evidências de que a profilaxia férrica em gestantes com altos níveis de hemoglobina possa gerar mais efeitos indesejáveis que benefícios, pois seria fator predisponente ao aumento da viscosidade sanguínea, à pré-eclâmpsia, hipertensão materna, parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino, dentre outros. Além disso, as complicações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dor abdominal e constipação, são apontados como redutores da adesão à profilaxia e ao tratamento. Assim, apontou-se a necessidade de reavaliar a prescrição da suplementação de ferro a todas as gestantes e considerar individualmente os benefícios e malefícios que traria em cada caso, tanto para a mãe quanto ao feto em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Alizadeh L, Salehi L. Is routine iron supplementation necessary in pregnant women with high hemoglobin? Iranian Red Crescent Medical Journal 2016; 18(1): e22761.



2. Ribot B, Aranda N, Giralt M, Romeu M, Balaguer A, Arija V. Effect of different doses of iron supplementation during pregnancy on maternal and infant health. *Annals of Hematology* 2013; 92:221–229.
3. Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecological Endocrinology* 2016; Early Online: 1–8
4. Cesar JA, Dumith SC, Chrestani II MAD, Mendoza-Sassi RA. Suplementação com sulfato ferroso entre gestantes: resultados de estudo transversal de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2013; 16(3): 729-36.
5. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin, 13.2 g/dl. *BJGO An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; 114(6):684-688.
6. Ziaei S, Mehrnia M, Faghihzadeh S. Iron status markers in nonanemic pregnant women with and without iron supplementation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2008, 100: 130–132
7. Seck BC, Jackson RT. Providing iron/folic acid tablets free of charge improves compliance in pregnant women in Senegal. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2009, 103: 485-492.
8. Adhikari K, Tippawan Liabsuetrakul T, Pradhan N. Effect of education and pill count on hemoglobin status during prenatal care in Nepalese women: A randomized controlled trial. *Journal Obstetrics Gynaecology Research* 2009, (35) 3: 459–466.
9. Souza AI, Batista M Filho, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JA. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Caderno de Saúde Pública* 2009; 25(6):1225-1233.
10. Falahi E, Akbari S, Ebrahimzade F, Gargari BP. Impact of prophylactic iron supplementation in healthy pregnant women on maternal iron status and birth outcome. *Food and Nutrition Bulletin* 2011; 32(3): 213-217.
11. Bouzari Z, Basirat Z, Zadeh MZ, Cherati SY, Ardebil MD, Mohammadnetaj M, et al. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women. *BMC Research Notes* 2011; 4:444.
12. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Sulfato Ferroso: Manual de condutas Gerais. [publicação online]. Brasília; 2013 [acesso em 27 jul. 2017]. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf