



SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO NA GRAVIDEZ: HAVERÁ BENEFÍCIOS CLÍNICOS? DAILY ORAL IRON SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY: ARE THERE ANY BENEFITS?

Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;7:CD004736.

Introdução

A prevalência mundial da anemia na gravidez foi estimada em cerca de 38,2% em 2011, sendo a anemia ferropénica a mais prevalente. Os efeitos negativos da anemia na gravidez incluem baixo peso ao nascer, parto pré-termo e aumento da morbimortalidade materna. Estudos prévios sugerem que a suplementação com ferro reduz anemia na gravidez, parto e pós-parto, mas a maioria desses estudos foca-se em *outcomes* laboratoriais e pouco orientados para a clínica.

Objectivo

Esta revisão sistemática e meta-análise pretende avaliar os efeitos da suplementação oral diária com ferro em mulheres grávidas, isolada ou em conjunto com ácido fólico ou outras vitaminas e minerais, como uma intervenção de saúde pública em cuidados pré-natais.

Métodos

Foi feita uma pesquisa exaustiva e detalhada em diversas bases de dados de ensaios clínicos (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE, Ovid, CINAHL), bem como em plataformas de ensaios clínicos em curso ou não publicados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras organizações relevantes. Foram selecionados ensaios clínicos aleatorizados ou semialeatorizados que avaliavam os efeitos da suplementação diária de ferro isolado ou com vitaminas e minerais (ácido fólico ou outras). Estas intervenções foram comparadas com placebo ou com os mesmos suplementos sem ferro e/ou ácido fólico.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com recurso aos critérios *Cochrane* por

dois investigadores de forma independente. Para a avaliação da evidência foi utilizada uma classificação internacional de qualidade de evidência – GRADE.

Resultados

Foram incluídos 61 estudos na revisão sistemática, sendo que 41 deles contribuíram com dados para a meta-análise, envolvendo um total de 43.264 mulheres grávidas. Os estudos encontrados eram de qualidade baixa a moderada. Em relação à comparação principal (suplementos com ferro *vs* sem ferro ou placebo), houve uma redução do risco de anemia materna no final da gravidez em 70% (RR de 0,30 [IC 0,19-0,46]). Verificou-se também uma diminuição do risco de anemia ferropénica materna no final da gravidez (RR 0,33 [IC 0,16-0,69]) e de deficiência em ferro no final da gravidez (RR 0,43 [IC 0,27-0,66]).

Ainda na comparação principal, não houve diferença evidente entre os grupos relativamente a anemia grave no 2º e 3ºT, infeções maternas, mortalidade materna ou efeitos secundários. No entanto, as grávidas que receberam suplementação com ferro tinham um maior risco de valores de hemoconcentração (Hb > 13,0g/dL) durante e no final da gravidez.

Nos *outcomes* clínicos verificou-se uma redução de risco *borderline* de recém-nascidos com baixo peso à nascença (8,4% *vs* 10,3%, RR 0,84 [95% IC 0,69-1,03]) e de partos pré-termo (RR 0,93 [95% IC 0,84-1,03]). Nenhum destes resultados foi estatisticamente significativo.

Não houve nenhuma diferença evidente entre os grupos relativamente a mortalidade materna, neonatal ou anomalias congénitas.

Comentário

O novo Programa Nacional de Vigilância para a Gravidez de Baixo Risco da Direção-Geral da Saúde

(DGS), publicado em dezembro de 2015, introduziu a recomendação de realizar suplementação com ferro durante a gravidez. No entanto, não é claro quan-



do e a quem iniciar esta suplementação ou quais as situações que a contraindicam.¹⁻²

Em termos internacionais não há consenso sobre este tema: a *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não preconizam esta suplementação, mas a OMS recomenda a suplementação com ferro desde o início da gravidez (baseando-se na revisão sistemática da *Cochrane* de 2012).³⁻⁶ Esta discrepância motivou este comentário à atualização da revisão sistemática da *Cochrane*, publicada em julho de 2015.

Iniciamos a nossa análise pela qualidade metodológica da revisão sistemática. Do ponto de vista metodológico não encontramos falhas graves que comprometam a confiança nos resultados. Em relação aos estudos encontrados, o grande número de participantes adiciona robustez aos resultados. Por outro lado, a maioria dos estudos incluídos é de baixa qualidade, apresenta fraquezas metodológicas substanciais que podem influenciar os resultados obtidos (principalmente devido a vieses de ocultação e de alocação).

Em relação à comparação principal (suplementos com ferro *vs* sem ferro ou placebo) verificou-se uma redução significativa do risco quase exclusivamente em *outcomes* laboratoriais, como a anemia materna (*Number Needed to Treat* [NNT] de 4,4), défice de ferro (NNT de 5) e anemia por défice de ferro no final da gravidez (NNT 11,4). As restantes comparações estão de acordo com estes resultados. Mais relevantes para a nossa prática são os *outcomes* clínicos (como mortalidade materna, necessidade de transfusões, morte neonatal, parto pré-termo e baixo peso à nascença, entre outros) e nestes não foram constatados benefícios significativos.

Quanto aos danos da intervenção encontrou-se um aumento do risco de hemoconcentração (*Number Needed to Harm* [NNH] de 7 na comparação principal), que pode estar associada a *outcomes* obstétricos negativos, incluindo parto pré-termo, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia.

Relativamente aos efeitos adversos, descritos como náuseas, vômitos, obstipação ou diarreia, a

qualidade da evidência era muito baixa e a maioria dos estudos não os reportava devidamente. Das várias comparações realizadas, a que demonstrou maior risco de efeitos adversos foi a comparação ferro + ácido fólico *vs* placebo (NNH de 4,8). Ainda que não possamos saber qual a verdadeira prevalência de efeitos adversos, é provável que seja mais elevada do que a reportada nestes estudos. Além disso, a dose máxima tolerada parece ser de 45mg/dia de ferro oral (sendo que a DGS recomenda 30-60mg/dia) e a associação de ferro e ácido fólico disponível em Portugal contém 90mg de ferro.

Os autores da revisão interpretam os resultados como sendo favoráveis à suplementação com ferro pelos seus efeitos benéficos, ressaltando que estes efeitos são menos evidentes no que na revisão de 2012 do mesmo tema.⁶ Além disso, o benefício traduziu-se apenas em parâmetros laboratoriais (anemia materna, anemia ferropénica, reservas de ferro). Dada esta falta de benefício em *outcomes* clínicos orientados para o doente, é-nos difícil apoiar esta prática. Acresce a isto o facto dos efeitos adversos gastrointestinais serem provavelmente frequentes nas doses utilizadas e poderem afetar o bem-estar da grávida.

A prevalência de anemia ferropénica na gravidez em Portugal não é conhecida. Existe apenas um estudo de prevalência de anemia (EMPIRE), em processo de publicação, com uma reduzida amostra de grávidas e algumas fraquezas metodológicas, o que impõe cautela na interpretação dos resultados.⁷ Por outro lado, nesta revisão foram incluídos estudos de áreas com elevada prevalência de anemia, sem que por isso se encontrassem benefícios. É lícito questionar se a prevalência de anemia deverá ser um fator determinante na decisão de iniciar suplementação universal com ferro.

Em 2014, cerca de 68% das grávidas portuguesas tiveram uma consulta de saúde materna em cuidados de saúde primários no primeiro trimestre. A vigilância adequada da gravidez pode ser uma oportunidade de rastrear a anemia e tratá-la, ao invés de suplementar preventivamente. Nas grávidas com acesso difícil aos cuidados de saúde poderá considerar-se



a suplementação com ferro em casos selecionados, mas estes casos serão provavelmente a exceção e não a maioria.² Importa ainda salientar que, em grávidas com valores elevados de hemoglobina e/ou fatores de risco para pré-eclâmpsia, a suplementação com ferro pode relacionar-se com *outcomes* obstétricos negativos e não deve ser aconselhada.

A relação benefício/risco desta intervenção não parece suportar a decisão de suplementar com ferro. No entanto, temos ao nosso alcance medidas não farmacológicas para melhorar a saúde materna e neonatal, com um perfil de risco mais favorável. Nomeadamente, a clampagem tardia (1-3 minutos) do cordão umbilical, que parece diminuir a hemorragia pós-parto e o aconselhamento alimentar, garantindo uma alimentação diversificada e adequada às necessidades na gravidez.⁵⁻⁶

Ana Carlota Dias

Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Dafundo

Catarina Mariano Leal

Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Dafundo

Catarina Viegas Dias

Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Dafundo

Paulo Faria de Sousa

Médico Interno de Medicina Geral e Familiar. USF Alhamouro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 22;7:CD004736.
2. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para a vigilância da gravidez de baixo risco [Internet]. Lisboa: DGS; 2015. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/programa-nacional-para-a-vigilancia-da-gravidez-de-baixo-risco.aspx>
3. Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162(8):566-76.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies: clinical guideline [Internet]. London: NICE; 2008. Available from: <http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/Antenatal%20care%20for%20uncomplicated.pdf>
5. World Health Organization. Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: guideline. Geneva: WHO; 2012. ISBN 9789241501996
6. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736.
7. Fonseca C, Marques F, Nunes AR, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE Study. *Intern Med J*. 2016 Feb 3. doi: 10.1111/imj.13020. [Epub ahead of print]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.