

A suplementação de ferro na gravidez: orientações atuais

Iron supplementation in pregnancy: current guidelines

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão¹
Marcelo Araújo Cabral²
Antônio Carlos Vieira Cabral³

Palavras-chave

Ferro
Suplementos dietéticos
Gravidez

Keywords

Iron
Dietary supplements
Pregnancy

Resumo

O ferro é um dos minerais mais abundantes na crosta terrestre e nos organismos. Participa da síntese da hemoglobina, mioglobina, além de ser co-fator de uma série de reações enzimáticas. Durante a gravidez, vários processos fisiológicos fazem com que a demanda desse micronutriente tenha um incremento significativo, o que torna necessárias maiores ingestão e absorção de ferro. Sabe-se que, durante a gestação, a quantidade de ferro absorvida nos intestinos aumenta, mas, mesmo assim, a maioria das gestantes não ingere quantidade satisfatória desse mineral, o que torna explicável a suplementação oral da dieta com ferro. Vários autores advogam que essa suplementação não deva ser feita de maneira rotineira, mas individualizada, devido a possíveis efeitos deletérios do ferro durante a gestação, dentre eles o aumento nas taxas de Diabetes Mellitus Gestacional e pré-eclâmpsia. O objetivo desse estudo é realizar uma revisão na literatura médica que versa sobre o assunto, criando uma análise crítica sobre a suplementação oral rotineira de ferro e seus possíveis riscos durante a gestação.

Abstract

Iron is one of the most abundant mineral on the Earth's crust and organisms. It is essential for the synthesis of hemoglobin and myoglobin; besides, it acts as a co-factor in a series of enzymatic reactions. During pregnancy, multiple physiological adaptations cause an increase in the demand of micro-nutrients, which makes further ingestion and absorption of iron necessary. It is known that, during pregnancy, the amount of iron absorbed in the intestines increases, but even so, most pregnant women do not have an adequate iron intake, which makes the oral supplementation of diet with iron a reasonable action. A considerable number of authors advocate that this supplementation should not be made as a routine, but individualized, due to the possible deleterious effects of iron during pregnancy, among them the increased risk of Gestational Diabetes and pre-eclampsia. The aim of this study is to perform a review in the medical literature about the subject, creating a critical analysis of routine iron supplementation and its possible risks during pregnancy.

¹ Doutorando no Programa Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Graduando do Curso de Biomedicina pela Fundação Mineira de Educação e Cultura (FUMEC) - Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Maternidade Otto Cirne-HC – Av. Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar – CEP 31130-100 - Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: augustohfbrandao@hotmail.com

Introdução

O ferro é um mineral necessário para a síntese do grupo Heme, que junto à protoporfirina, forma a hemoglobina. Além disso, participa da formação da mioglobina e age como cofator na ação de diversas enzimas^{1(C)}.

A anemia por deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais prevalente em gestantes e qualquer outro tipo de paciente no mundo, particularmente nos países em desenvolvimento^{2(A)}. Durante a gravidez, ocorre um aumento significativo na demanda metabólica pelo ferro, decorrente de uma hematopoeese aumentada, que contribui para o estado hipervolêmico característico do organismo gestacional. Além disso, existe um aumento de demanda pelo crescimento do feto e uma necessidade de compensar eventuais perdas durante o processo do parto. No feto, além da formação da hemoglobina, o ferro é essencial para o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central através da síntese de enzimas responsáveis pelo metabolismo cerebral^{3(C)}.

É natural assumir, portanto, que durante a gestação a mulher tem risco aumentado de sofrer pela carência desse mineral e essa situação é sabidamente responsável por acometimento da saúde materna e fetal. A deficiência de ferro é correlacionada com aumento da mortalidade e morbidade materna, parto prematuro, baixo peso ao nascer, dentre outros^{3(B)}.

A anemia por deficiência de ferro é um estado carencial em que os níveis de hemoglobina se encontram abaixo de 10,5 a 11 g/dL. Observa-se que, durante a gestação, os limites de referências inferiores são menores que nas pacientes não grávidas devido à hemodiluição, que acontece como processo natural no curso da gestação; no entanto, os valores de ferritina, que sinalizam as reservas totais de ferro, permanecem acima de 30 microgramas/litro, como verificado em mulheres não grávidas^{4(D)}.

A gestante apresenta queda de absorção do ferro no primeiro trimestre gestacional e aumento de cinco e de nove vezes na absorção do ferro no segundo e terceiro trimestres gestacionais, respectivamente. Apesar desse processo fisiológico, estudos nutricionais demonstraram que a maioria das gestantes tem aporte inadequado de ferro na dieta, o que justificaria a suplementação de ferro em gestantes para suprir a demanda desse mineral^{5(A)}.

Estudos randomizados e bem controlados provaram que a suplementação de ferro rotineira é capaz de prevenir baixos níveis de hemoglobina durante a gestação, aumento do peso neonatal e prolongamento gestacional^{6(A)}. Entretanto, esse benefício clínico materno e fetal ainda apresenta questionamentos, gerando controvérsias entre autores

É preciso considerar também que, além da comum intolerância gástrica gerada pelo sulfato ferroso, a suplementação oral de ferro pode provocar efeitos deletérios, dentre eles a macrocitose induzida pela hematopoeese aumentada, o que gera aumento na viscosidade sanguínea e diminuição da perfusão placentária^{7(C)}, podendo, teoricamente levar ao crescimento intra-uterino restrito(CIUR).

O ferro é o mineral pró-oxidante mais intenso já conhecido e possíveis lesões oxidativas por ele induzidas podem ainda não ter sido satisfatoriamente estudadas. A relação do ferro com o stress oxidativo se dá através do ciclo Haber-Weiss, que envolve a reação apresentada no Quadro 1, denominada de Fentonreaction, geradora de OH de potencial lesivo pela capacidade de lesar DNA e promover peroxidação lipídica^{8(C)}.

Na gravidez, o stress oxidativo é fator que prejudica a invasão das células trofoblásticas na túnica íntima das artérias espiraladas, gerando hipóxia tecidual placentária e contribuindo para o mecanismo fisiopatológico da pré-eclâmpsia. Também atribui-se ao stress oxidativo a indução da resistência à ação insulínica relacionada ao diabetes gestacional^{9(C)}.

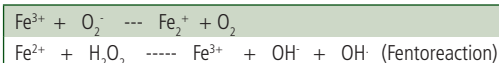
Objetivos

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão na literatura médica existente que aborda o papel da suplementação do ferro na gestação, seus benefícios e possíveis riscos para a mãe e o feto, analisando se é prudente recomendar de maneira rotineira o seu uso durante a gestação.

Metodologia

Para o levantamento bibliográfico, foi feita uma busca na base de dados da Medline/Pubmed, usando como designadores, em inglês, os termos ferro E gravidez E suplementação. Foi definido como limite mostrar somente os resultados publicados nos últimos 10 anos. Foram encontrados 89 trabalhos e 15 foram selecionados por apresentarem maior relevância ao tema. Todos os artigos foram obtidos e estudados em sua versão completa. Foram acrescentados a essa revisão bibliográfica 4 trabalhos pertencentes ao nosso banco de artigos e 2 capítulos de livros, uma vez que a utilização dos mesmos era pertinente ao contexto em questão.

Quadro 1 - Reação de oxidação mediada pelo ferro na indução do stress oxidativo



Métodos de avaliação do status do ferro

As reservas de ferro corporal se encontram predominantemente em células reticuloendoteliais na medula óssea, fígado e baço, além dos hepatócitos. Devido ao grande potencial de oxidação desse mineral, faz-se necessária a presença de moléculas de ferritina para o seu armazenamento inerte. Para ser estocado em maior quantidade, o ferro é armazenado na forma de hemosiderina¹⁰(C).

Devido à simplicidade do método e ao baixo custo, o nível de hemoglobina é comumente usado como método de avaliação da quantidade de ferro no organismo. Entretanto, cabe aqui ressaltar que essa não é uma conduta adequada, uma vez que a hemoglobina pode sofrer variações significativas mesmo na ausência de deficiência de ferro no organismo.

O nível de ferro no organismo é melhor avaliado pela dosagem de ferritina sérica e receptores solúveis da transferrina. Em linhas gerais, uma dosagem de Ferritina menor que 30 µg/L indica quantidade de ferro no organismo baixa e ausência de hemosiderina na medula óssea. Quantidades menores que 15 µg/L indicam depleção de ferro orgânico e, menores que 12 µg/L, deficiência de ferro. Na gestante, consideramos ao início da gravidez níveis adequados de ferro a concentração de hemoglobina igual ou superior a 11 g/dL e ferritina sérica maior que 30 µg/L¹¹(C).

Necessidade e absorção do ferro durante a gravidez

A necessidade de ferro absorvido aumenta durante a gestação, passando de 0.8 mg/dia no primeiro trimestre até 7.5 mg/dia no final do terceiro trimestre. Avaliando por trimestres, verifica-se uma queda de absorção de ferro no primeiro trimestre e aumento de cinco e de nove vezes no segundo e terceiro trimestres gestacionais, respectivamente. Esse comportamento absorptivo indica uma provável proteção durante a embriogênese dos efeitos do ferro¹²(C).

O ferro é absorvido na parte proximal do intestino delgado e o nível de absorção também aumenta durante a gestação, mas nunca passando de 14% da quantidade total ingerida. A absorção de ferro parece aumentar em razão inversa à quantidade de ferro corporal da gestante avaliada pela ferritina sérica e é menor naquelas em uso de suplementação oral desse mineral¹³(B).

A gestante passa por efetiva expansão volêmica a partir do segundo trimestre gestacional e seu volume plasmático aumenta em até 50%; porém, a massa eritrocitária, em no

máximo 25%¹(C). Esse comportamento resulta em hemodiluição e acredita-se que seja importante para a adequada perfusão da microcirculação placentária. Além da eritropoese aumentada para expansão eritrocitária materna, há a necessidade de suprir a demanda do feto e ainda promover reservas para compensar previsível perda sanguínea durante o trabalho de ferro.

Devido a ausência de menstruação, a mulher poupa 160 mg de ferro durante a gestação, o que permite a conclusão que o aumento na demanda do mineral durante a gravidez é ainda subestimado³(B).

A suplementação de ferro durante a gestação

O uso de suplementação rotineira de ferro durante a gestação é advogado pela maioria das autoridades em saúde no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, dentre eles o Brasil¹⁴(D). Não existe um consenso sobre vários aspectos relacionados a esta prática, incluindo a dose utilizada, período de início de uso e cuidados na administração do produto. A suplementação na dose de 20 mg/dia a partir da 18ª semana de gestação associa-se com níveis inferiores de ferritina sérica comparativamente à suplementação nas doses de 40, 60 e 80 mg/dia, não havendo diferenças significativas na concentração de ferritina entre essas 3 últimas doses propostas⁶(A). De um ponto de vista nutricional e toxicológico, é natural assumir que a menor dose satisfatória seria aquela adequada, sendo recomendada, portanto, a dose de 40mg/dia. Isso diminuiria alguns efeitos deletérios do ferro no trato gastrointestinal, dentre eles a absorção de cátions divalentes, como cobre, zinco, dentre outros.

Na literatura médica, encontram-se evidências suficientes que demonstram que a suplementação oral com ferro melhora os níveis de hemoglobina e ferritina, não só durante a gestação, mas também no pós-parto¹(C).

Estudos recentes sugerem a suplementação de ferro baseado nos níveis de ferritina no início da gestação, indicando suplementação de 30 mg de ferro/dia quando o valor de ferritina situa-se entre 30 e 70 mcg/L. Acima do valor superior, nenhuma suplementação deveria ser feita e abaixo desses valores seria indicado o tratamento com ferro em valores diários de 50 mg de ferro/dia⁶(A).

Efeitos deletérios do ferro no organismo

Evidências sugerem que o ferro participa do metabolismo na glicose. Estudos já demonstram que uma ingestão excessiva de

ferro é correlacionada ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 2¹⁵(B). Níveis altos de ferritina sérica também já foram correlacionados com o aumento do risco de hipertensão, diabetes mellitus e síndrome metabólica¹⁶(B). Além de um aumento da resistência periférica à insulina, o depósito de ferro nas células beta pancreáticas também é capaz de diminuir a secreção de insulina¹⁷(C).

Particularmente quanto ao risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), os estudos são conflitantes. Um coorte chinês demonstrou aumento nos níveis de ferritina sérica em gestantes portadoras de DMG, inclusive demonstrando que a deficiência de ferro durante a gestação seria um fator protetor contra o aparecimento de DMG^{18,19}(B). Uma coorte envolvendo somente mulheres caucasianas não encontrou essa mesma relação²⁰(B). Mais recentemente, Bo et al., em um estudo envolvendo 1000 gestantes italianas, observaram que a suplementação oral com ferro durante a gestação aumenta o risco de DMG; entretanto, o próprio autor aponta que não investigou essas pacientes quanto aos valores de ferritina sérica²¹(B).

A placenta é um órgão formado por tecidos trofoblásticos, que são extremamente ricos em mitocôndrias, o que leva o metabolismo placentário a consumir 1% do total basal da gestante. Ela é também altamente vascularizada e exposta a altas pressões parciais de oxigênio. A associação desses dois fatores explica, em parte, a geração de superóxidos, uma vez que 5% de todos os elétrons da cadeia respiratória mitocondrial escapam das mitocôndrias. Todo esse ambiente favorece a formação das chamadas espécies reativas de oxigênio, ou do inglês, reactive oxygen species (ROS)²²(C). Por uma reação denominada fenton-reaction, o ferro participa na formação de substâncias envolvidas no stress oxidativo (Quadro 1).

Além desse processo de liberação do ferro, deve-se considerar que a placenta é, também, um ambiente rico em macrófagos e citocinas, que são capazes de dissociar o ferro da ferritina. A maior quantidade de ferro livre no ambiente placentário favorece o stress oxidativo, que é, sabidamente, uma condição prejudicadora da invasão trofoblástica e causadora de lesão endotelial, eventos presentes na fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE)⁹(C).

O aumento de viscosidade sanguínea induzida pelo aumento dos níveis séricos de hemoglobina leva à diminuição da perfusão placentária, podendo levar à insuficiência da mesma. Entretanto, até o presente momento, não existe na literatura evidência sólida de que os altos níveis de ferro no organismo materno (proveniente ou não da suplementação oral) possa estar ligado a maior incidência de PE.

Discussão

A literatura médica demonstra claramente a capacidade da suplementação de ferro em aumentar os níveis hematómétricos na gestante, além de aumentar os valores da ferritina, o que significa um aumento na concentração real da reserva de ferro do organismo materno. Entretanto, ainda não existem dados suficientes na literatura médica que permitam, com segurança, correlacionar a melhora desses níveis com um melhor prognóstico materno e fetal. Poucos estudos demonstraram redução na taxa de partos prematuros e na mortalidade perinatal²³(B).

Alguns trabalhos mais recentes demonstram que o ferro, em excesso, pode inclusive ser danoso ao metabolismo da gestante, aumentando o stress oxidativo²²(C), favorecendo, teoricamente, a incidência de PE. Foi também demonstrada uma correlação entre a suplementação oral com ferro e o aumento na incidência de DMG, provavelmente devido a um aumento na resistência celular à insulina provocada por esse mineral¹⁷(C).

Podem parecer imprudente, em um país como o Brasil e onde a desnutrição ainda é relativamente comum, assim como as carências por micronutrientes, questionar a suplementação rotineira de ferro durante a gestação, principalmente ao se considerar que grande parte dos serviços de pré-natal não conta com avaliações laboratoriais satisfatórias e o risco de não se diagnosticar uma carência desse mineral ou mesmo uma anemia ferropriva, durante a gestação, não é baixo. Entretanto, vários centros de saúde já contam com um arsenal propedêutico capaz de avaliar a necessidade individualizada de se suplementar a dieta com o ferro oral, evitando os possíveis riscos da sobrecarga desse mineral.

Conclusões

A suplementação oral rotineira com ferro permanece como assunto controverso na literatura médica. Entretanto, existe uma maior tendência em indicá-la devido à alta prevalência de carência de ferro durante a gestação.

É opinião dos autores deste artigo que a indicação da suplementação oral deva ser individualizada caso seja possível acompanhar clinicamente e laboratorialmente a paciente, inclusive monitorando seus níveis séricos de ferritina. Cabe lembrar que mulheres com esses níveis superiores a 70 µg/L, na fase pré-concepcional ou no início da gestação, não se beneficiam da suplementação com ferro e podem sofrer das ações deletérias do mesmo.

Caso opte-se pela suplementação, essa deve ser feita na dose de 40 mg/dia, dose que se mostrou igualmente eficaz, assim como doses maiores em manter níveis adequados de hemoglobina e ferritina sérica.

Leituras suplementares

- Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann Hematol.* 2006;85(9):559-65.
- Lincetto O [Internet]. Iron and folate supplementation. In: Standards for Maternal and Neonatal Care. Department of Making Pregnancy Safer, World Health Organization, 2007. [cited 2011 Mar 16]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a91272.pdf>
- Saddi R, Shapira G. Iron requirements during growth. In: Hallberg L, Harwerth HG, Vanotti A. Iron deficiency. London: Academic; 1970. p.183–98.
- CDC. Center for Disease Control and Prevention: Recommendation to prevent and control iron deficiency anemia in the United States. *MMWR.* 1988;47:1-11.
- School TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):443-7.
- Milman N, Byg KE, Bergholt T, et al. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy—should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol.* 2006;85:567-73.
- Milman N, Agger OA, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull.* 1991;38:471-6.
- Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Bioch Cell Biol.* 2010;42:1624-50.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu. Rev Pathol Mech Dis.* 2010;5:173-92.
- Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol.* 1973;26:770-2.
- Worwood M. Laboratory determination of iron status. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW(eds). *Iron metabolism in health and disease.* London: WB Saunders; 1994. p. 449-76.
- Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:257–64.
- Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:403-14.
- Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- Rajpathak SN, Ma J, Manson JA, Willett WC, Hu FB. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006;29:1370-6.
- Qi L, van Dam RM, Rexrode K, Hu FB. Heme iron from diet as a risk factor for coronary heart disease in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:101-6.
- Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci.* 2003;325:332-9.
- Lao TT, Chan LY, Tam KF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Obstet Gynecol.* 2002;99:807-12.
- Lao TT, Ho LF. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27:650-6.
- Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case-control study. *J Epidem Comm Health.* 2008;62:120-4.
- Bo S, Menato G, Villos P, et al. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:158.e1-6.
- Casanueva E, Viteri FE. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy. *J. Nutr.* 2003;133:1700–08.
- Macedo A, et al, Suplementação de rotina com ferro na gravidez, *Acta Med Port.* 2010;23(5):785-92.