

1 **Fatores de risco para a incidência de efeitos adversos gastrointestinais e baixa**  
2 **adesão com uso de sulfato ferroso diário por gestantes: um ensaio clínico de braço**  
3 **único**

4

5 **Cristiane Campello Bresani-Salvi (corresponding author)** –Associateresearcher,  
6 NutritionResearchGroup,*Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira (IMIP)*,  
7 Rua dos Coelhos n 900, Diretoria de Pesquisa, Boa Vista, Pernambuco, Brazil, 50.070-  
8 550. ([cristiane.bresani@inss.gov.br](mailto:cristiane.bresani@inss.gov.br))

9

10 **Igor Ribeiro Duarte** – Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS, Av. Jean Emile  
11 Favre, 422 Imbiribeira, Recife, PE CEP: 51.200-060, Brasil ([igorrd94@hotmail.com](mailto:igorrd94@hotmail.com))

12

13 **Rafael Melo Azedo Vieira** – Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS, Av. Jean  
14 Emile Favre, 422 Imbiribeira, Recife, PE CEP: 51.200-060, Brasil  
15 ([rmavmed@hotmail.com](mailto:rmavmed@hotmail.com))

16

17

18

19

20

21

## 22 **Resumo**

23 **Objetivos:** identificar características das gestantes e do tratamento que predizem o  
24 surgimento de efeitos adversos gastrointestinais e de má adesão em gestantes anêmicas,  
25 durante o primeiro mês de um tratamento com sulfato ferroso diário. **Métodos:** ensaio  
26 clínico de braço único conduzido em um serviço de pré-natal no Recife – PE, onde 190  
27 gestantes de baixo risco foram arroladas entre agosto 2011 e outubro de 2012, e 155 foram  
28 seguidas até dezembro 2012. Características sociodemográficas e clínico-obstétricas  
29 foram obtidas através de uma entrevista na inclusão. A intervenção consistiu na prescrição  
30 de duas drágeas diárias de sulfato ferroso contendo 40 mg de ferro, e os desfechos foram  
31 aferidos 30 dias depois: questionário sobre sintomas gastrointestinais surgidos após o  
32 início da intervenção e contagem das drágeas não ingeridas. Nós rodamos dois modelos  
33 de regressão no software Stata® 12.0, um para estimar a associação entre a proporção de  
34 drágeas ingeridas e a presença de efeitos adversos gastrointestinais, e outro para a  
35 associação entre o surgimento destes sintomas e o número de drágeas ingeridas. Ambos  
36 os modelos foram ajustados para variáveis de confundimento. **Resultados:** O número de  
37 drágeas ingeridas não teve efeito significativo sobre o número de efeitos adversos ( $p$   
38 0.63); enquanto a proporção de drágeas ingeridas se reduziu em 6,5% na presença de um  
39 ou mais sintomas ( $p$  0.03). **Conclusão:** O primeiro mês de ferroterapia é um período  
40 propício para identificar gestantes com efeitos adversos gastrointestinais, e de maior risco  
41 para menor adesão terapêutica.

42 **Registro do ensaio:** Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos: RBR wbg-237; World  
43 Health Organization International Clinical Trials Registry Platform: U1111-1123-2605.

44 **Palavras-chave:** 1) Anemia, Deficiência de ferro; 2) Gestantes; 3) Sulfato ferroso; 4)  
45 Adesão do paciente; 5) Reação adversa

46

## 47 **Introdução**

48 A anemia materna é um importante problema de saúde pública, tendo em vista que está  
49 associada a vários desfechos adversos perinatais, como prematuridade, baixo peso ao  
50 nascer(1–3) e mortalidade materna e perinatal(4–6) . Mais da metade das anemias no  
51 mundo decorre da deficiência de ferro (7), sendo a população de gestantes especialmente  
52 vulnerável devido ao intenso metabolismo eritróide materno-fetal (8). Portanto, a  
53 suplementação universal com ferro na gravidez tem sido mundialmente recomendada  
54 desde os anos 70 (9–11). Apesar disso, entre 1995 e 2011 houve redução de apenas  
55 10% na prevalência global de anemia materna(2), permanecendo com magnitude  
56 considerada moderada a grave na maioria das nações (20-40%) (2,7,12). A má adesão  
57 medicamentosa tem sido apontada como o principal obstáculo às intervenções com sais  
58 de ferro oral (13,14).

59 Além de problemas na cobertura e acesso dos programas de suplementação de  
60 países em desenvolvimento (15–17), tem-se verificado a associação da má adesão ao ferro  
61 com sintomas gastrointestinais (13) e com fatores sociodemográficos, tais como pobreza,  
62 educação e conhecimento sobre anemia (13,15,17,18). Inquéritos comunitários na África  
63 e Ásia (13,15–17,19,20)] tem relatado percentuais de adesão abaixo de 60%, com os  
64 efeitos adversos sendo apontados pelas gestantes como o principal culpado pela não  
65 tomadas das drágeas, e a frequência do cuidado pre-natal, o principal fator associado a  
66 maior adesão. No cenário controlado dos ensaios clínicos, as gestantes consomem mais  
67 de 70% do tratamento prescrito (19,21,22), relatando-se uma relação dose-dependente  
68 entre o ferro oral e efeitos adversos, má adesão e abandono do tratamento (23,24).

69 As queixas gástricas (dor epigástrica, pirose, náuseas e vômitos) e intestinais  
70 (fezes escuras, diarreia, constipação e cólicas) chegam a afetar, respectivamente, 80% e

71 40% das gestantes em uso diário de ferro oral. (21,24,25). No entanto, esses sintomas  
72 podem também decorrer de modificações fisiológicas da gravidez(26), e dificultar a  
73 identificação de mulheres com intolerância medicamentosa e sob o risco de não seguir a  
74 prescrição. A despeito disso, a adesão e os efeitos adversos da ferroterapia oral em  
75 gestantes vem sendo negligenciados desde a década de 90(27), não sendo incluídos como  
76 desfechos de interesse nos ensaios clínicos (2,28) e nas revisões sistemáticas (2,28,29).  
77 Essa lacuna limita evidências científicas sobre a complexa inter-relação de fatores entre  
78 efeitos adversos, má adesão terapêutica e seus fatores de risco.

79         Desta forma, o protocolo deste estudo foi desenhado originalmente visando a  
80 monitorização da adesão terapêutica e dos sintomas gastrointestinais após o início de uma  
81 intervenção com sulfato ferroso diário em gestantes anêmicas, com o objetivo de  
82 identificar características sociodemográficas e clínicas que possam prever o surgimento  
83 de efeitos adversos e de má adesão no primeiro mês de ferroterapia oral.

84

## 85 **Métodos**

86 Esse estudo é um ensaio clínico de braço único com sulfato ferroso em gestantes anêmicas  
87 para analisar fatores associados com a adesão terapêutica e efeitos adversos  
88 gastrointestinais em um centro primário de pré-natal. O protocolo deste estudo foi  
89 registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) do Ministério da Saúde  
90 (RBR wbg-237 <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-237wbg>) e na Plataforma de  
91 Registro Internacional de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde – OMS  
92 (U1111-1123-2605; <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-237wbg>);  
93 e foi publicado previamente (30).

94           Esse estudo foi conduzido no centro de cuidados pré-natal do Instituto de  
95 Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) em metrópole no nordeste do Brasil,  
96 ao nível do mar. Entre Agosto de 2011 e Outubro de 2012, 190 mulheres adultas de baixo  
97 risco obstétrico e com gestação única foram consecutivamente inscritas, dentre elas 155  
98 concluíram o seguimento até Dezembro de 2012.

99           Os critérios de inclusão foram valores de Hb  $\geq 7.0$  e  $< 11.0$  g/dL e idade  
100 gestacional entre 12 e 32 semanas; e os critérios de exclusão foram: história de  
101 hipersensibilidade ou intolerância ao sulfato ferroso; déficits mentais e outras desordens;  
102 consumo de tabaco, álcool ou outras drogas; diagnóstico de outra causa de anemia; ou  
103 doença infecciosa ativa ( sorologia positiva para o Vírus da Imunodeficiência Humana –  
104 HIV ou sífilis, leucocitose ou leucocitúria com urocultura positiva.

105           As gestantes foram convidadas a participar do estudo no momento da consulta  
106 pré-natal para, em seguida, esclarecer sobre o assunto. Depois de ler e assinar o formulário  
107 de consentimento informado, uma consulta inicial foi realizada (C<sub>0</sub>) com um questionário  
108 estruturado e realizado a mensuração de variáveis antropométricas (peso e altura). Neste  
109 momento o tratamento com sulfato ferroso foi prescrito e a gestante foi conduzida a  
110 realizar testes laboratoriais iniciais ( hemograma completo e ferritina sérica).

111           A contagem completa do sangue foi analisada utilizando citometria de fluxo e  
112 absorvância de um analisador hematológico (ABX Pentra DF120; Horiba<sup>®</sup>). A ferritina  
113 sérica foi mensurada pelo método de quimioluminescência imunoensaio com  
114 equipamento ADVIA (Centaur Ferritin, Bayer<sup>®</sup>), cujos limites de detecção estão entre 1  
115 e 1650 ng/mL e o intervalo de referência é de 10 a 291 ng/mL na amostra sanguínea  
116 coletada em tubo seco, seguindo a calibração de acordo com a normas internacionais da  
117 OMS(31). Todas as variáveis não laboratoriais foram coletadas usando um formulário  
118 padronizado desenvolvido especificamente para a pesquisa.

119 O tratamento consistiu em duas doses diárias de 109 mg de sulfato ferroso na  
120 forma de drágeas com 40 mg de ferro (Hematofer<sup>®</sup>, PratiDonaduzzi&Cia LTDA). Três  
121 recipientes com 20 drágeas foram entregues no arrolamento (C<sub>0</sub>). A gestante foi orientada  
122 a ingerir a medicação com um copo de água, 30 minutos antes da refeição, e para guardar  
123 no recipiente todas as drágeas não consumidas. A dose de 80 mg/dia de ferro elementar  
124 foi adotado devido ao conjunto de evidências que não encontraram qualquer efeito  
125 adicional com doses diárias mais elevadas.(28,32)

126 O tratamento prescrito proveu um período de seguimento de 30 dias. O  
127 seguimento foi interrompido antes deste período em caso de evolução para alto risco  
128 gestacional, sangramento genial, parto, abandono do tratamento, uso de outro tipo de  
129 ferroterapia e intolerância a droga. Os participantes foram avaliados após um mês (C<sub>1</sub>), e  
130 informações sobre sintomas gastrointestinais e adesão terapêutica foram coletados através  
131 de formulário padronizado, e uma amostra de sangue venoso para obter Hb foi solicitado.  
132 Gestantes que apresentaram intolerância a droga, anemia grave (Hb < 7.0 g/dL) ou valores  
133 de Hb caindo mais de 1.0 g/dL durante o acompanhamento foram referenciadas para uma  
134 conduta individualizada.

135 Adesão terapêutica e efeitos adversos foram avaliadas depois de 30 dias e  
136 documentadas no formulário individual das gestantes. Baixa adesão ao tratamento foi  
137 definida como o consumo menor que 75% das drágeas prescritas, de acordo com a  
138 informação das gestantes e pela contagem das drágeas. Essa porcentagem foi determinada  
139 com base na proporção do tratamento mensal prescrito que corresponde a dose mensal de  
140 1800 mg de ferro elementar, o qual é considerado responsável por um efeito nos níveis  
141 de Hb de acordo com Ekström *et al* (2002)(32).

142 De acordo com as informações das gestantes a presença de efeitos adversos foi  
143 definido como o surgimento de pelo menos um dos sintomas a seguir após o início da

144 intervenção: dor abdominal/cólica abdominal, diarreia (aumento no número de  
145 evacuações ou redução da consistência das fezes), constipação (redução no número de  
146 evacuações ou endurecimento das fezes), náusea, vômitos e azia.(24).

147 As seguintes co-variáveis foram coletadas na linha de base (C0): anos de idade,  
148 nível educacional, renda *per capita*, classificação antropométrica por Atalah et al (33),  
149 número de partos anteriores e intervalo inter-gestacional (meses desde o último parto),  
150 idade gestacional (semanas); uso prévio de suplementação de ferro, concentração de  
151 hemoglobina – Hb (g/dL), leucometria (células/mm<sup>3</sup>) e ferritina sérica (ng/mL). Para levar  
152 em conta a variabilidade fisiológica de Hb durante toda a gravidez, transformamos os  
153 valores de hemoglobina em escores-Z (desvio padrão – DP)(34).

154 Nós não calculamos um tamanho de amostra para esse estudo, pois aborda o  
155 objetivo secundário a partir de um ensaio clínico diagnóstico anterior, cujo tamanho da  
156 amostra foi detalhado previamente(30). Nós descrevemos essa população de estudo  
157 comparando médias e proporções de características sociodemográficas e clínico-  
158 obstétricas entre mulher com ou sem efeitos adversos gastrointestinais. Nós projetamos  
159 um modelo teórico preditivo para a adesão terapêutica e outro para a incidência de efeitos  
160 adversos gastrointestinais, e então rodamos dois modelos saturados multivariados.

161 No modelo 1, a variável dependente foi o número de efeitos adversos  
162 gastrointestinais (0, 1, 2, 3, 4), a variável preditiva foi o número de drágeas ingeridas, e  
163 as variáveis de confusão foram idade, nível educacional, classificação antropométrica,  
164 intervalo inter-gestacional (meses desde o último parto) , uso prévio de suplementação de  
165 ferro, idade gestacional, escore-Z de Hb, leucometria e ferritina sérica. No modelo 2, a  
166 variável dependente foi a proporção de drágeas ingeridas em relação a posologia prescrita  
167 (duas vezes os dias de tratamento), a variável preditiva foi o surgimento de efeitos  
168 adversos gastrointestinais (sim ou não), e as variáveis de confundimento foram idade,

169 nível educacional, renda *per capita*, classificação antropométrica, número de partos  
170 prévios, intervalo inter-gestacional (meses desde o último parto), uso prévio de  
171 suplemento de ferro, idade gestacional, escore-Z de Hb e leucometria.

172 Nós aplicamos a análise de regressão linear em ambos os modelos, considerando  
173 variáveis categóricas como contínuas, organizando-as da seguinte forma: nível  
174 educacional (2- primeiro grau incompleto; 3- primeiro grau completo/segundo grau  
175 incompleto; 4- segundo grau completo/ superior incompleto; 5- superior completo) e  
176 classificação antropométrica (1- baixo peso; 2- eutrófico; 3- sobrepeso; 4- obesidade).  
177 Todas as análises foram realizadas usando o software Stata® (versão 12.0).

178 Esse estudo seguiu os Princípios Éticos para Pesquisa Médica Envolvendo Seres  
179 Humanos da Declaração de Helsinki e a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde  
180 do Brasil. Esse estudo foi aprovado para experimentação humana pelo Comitê de Ética  
181 em Pesquisa do IMIP sob o número 2050-10. Os participantes foram devidamente  
182 informados sobre a pesquisa e foram incluídos no estudo após terem assinado o  
183 formulário de consentimento informado.

184

## 185 **Resultados**

186 Na tabela 1 pode-se observar que as características demográficas e clínico-obstétricas na  
187 linha de base foram similares entre o grupo de gestantes que desenvolveram e que não  
188 desenvolveram sintomas gastrointestinais durante o estudo, assim como a quantidade de  
189 drágeas ingeridas durante o seguimento. Em relação à adesão terapêutica (razão entre as  
190 drágeas ingeridas e prescritas), as pacientes que desenvolveram sintomas no primeiro mês  
191 de ferroterapia ingeriram, em média, 83% das drágeas prescritas, enquanto as que não se  
192 queixaram de efeitos adversos, ingeriram 90%. Pudemos observar que 16% das gestantes



193 tiveram má adesão terapêutica e que 50% relataram pelo menos um sintoma  
194 gastrointestinal que surgiu após iniciar a intervenção do estudo.

195 A Tabela 2 mostra que a quantidade de drágeas de sulfato ferroso ingeridas no  
196 primeiro mês de tratamento não apresentou relação com o surgimento de efeitos adversos  
197 gastrointestinais em modelo de regressão multivariada, ajustado para as características  
198 das gestantes na linha de base.

199 No modelo de regressão apresentado na Tabela 3, observa-se que o surgimento de  
200 um ou mais sintomas gastrointestinais durante o tratamento reduziu em cerca de 6,5% ( $p$   
201 0.03) a proporção de drágeas ingeridas no mesmo período. Observou-se ainda que a  
202 proporção de drágeas ingeridas se reduziu em 6,5% para cada parto prévio e elevou-se  
203 em 4% para cada unidade de escore-Z de Hb. As demais co-variáveis não apresentaram  
204 efeitos significativos.

205

## 206 **Discussão**

207 Na nossa amostra de gestantes anêmicas no segundo trimestre de gravidez, o número de  
208 sintomas incidentes (náuseas, vômitos, pirose/epigastralgia, diarreia e constipação) não  
209 se correlacionou com o número de drágeas ingeridas no primeiro mês de uso do sulfato  
210 ferroso, tanto na análise bruta, como após ajuste para variáveis de confundimento. Poucos  
211 estudos têm investigado a relação dose-dependente entre sais de ferro oral e a incidência  
212 de queixas gastrointestinais em gestantes. Em uma importante metanálise, apenas 2  
213 estudos, comparando diferentes posologias de ferroterapia oral materna, avaliaram os  
214 efeitos adversos (28). Zhou *et al* (21) compararam posologias diárias com 20 mg e 80 mg  
215 de ferro por 8 semanas e verificaram frequências de 60 *versus* 80% para náuseas e pirose;  
216 e de 20 *versus* 60% para epigastralgia e vômitos. Souza *et al* (35) relataram uma tendência

217 crescente com posologias de ferro prescritas por 16 semanas: 40% (60 mg semanais),  
218 45% (60 mg duas vezes por semana) e 70% (60 mg diariamente).

219 Diferentemente desses estudos prévios, não analisamos a posologia, e sim o  
220 número de doses de ferro consumidas pelas gestantes (contagem das drágeas) e  
221 consideramos como efeito adverso apenas os sintomas que surgiram naquelas que não  
222 possuíam a queixa no momento da inclusão. Esta última abordagem visou excluir  
223 sintomas digestivos próprios da gravidez, que poderiam funcionar como variável omitida,  
224 enviesando as estimativas. Em contrapartida, o período de tratamento e o tamanho  
225 amostral em nosso estudo podem ter sido insuficientes para estimar o efeito adverso de  
226 uma única dose de ferro. No entanto, Por outro lado, uma recente metarregressão de  
227 estudos placebo controlados com gestantes e não gestantes também falhou em demonstrar  
228 uma relação dose-resposta entre o sulfato ferroso e seus efeitos gastrointestinais (36).

229 Sabe-se que o risco de efeitos adversos gastrointestinais com a ferroterapia oral é  
230 maior nas gestantes do que na população geral (OR 3,3 *versus* 2,3) (36) e que os sintomas  
231 costumam surgir nas primeiras semanas de uso (37). Portanto, o primeiro mês de  
232 tratamento é um período decisivo na identificação de gestantes propensas aos efeitos  
233 adversos e à má adesão ao sulfato ferroso diário. Nesse contexto, metade de nossas  
234 gestantes relatou surgimento de um ou mais sintomas após o início da intervenção, e  
235 observamos que estas apresentaram redução de 6,5% na proporção de cápsulas tomadas,  
236 independentemente das características demográficas e clinico-obstétricas. Similarmente,  
237 Ekström *et al*, Lutsey *et al* e Jasti *et al* relataram queda na adesão ao sulfato ferroso,  
238 respectivamente de 31%, 14% e 6%, na presença de efeitos adversos gastrointestinais em  
239 gestantes, mas sem ajuste para todas as variáveis consideradas no nosso estudo.

240 A maioria dos ensaios clínicos não informa sobre o uso de estratégias para reforçar  
241 o cumprimento da prescrição e não descreve satisfatoriamente os resultados sobre adesão

242 nem como esta foi avaliada(38). Não obstante, faltam critérios padronizados de definição  
243 e aferição da adesão à ferroterapia oral na gravidez (29). Autores têm definido como  
244 adesão adequada o consumo de 65 a 80% das cápsulas prescritas, através de contagem de  
245 pílulas, relato das participantes (21,23,24) ou recipientes eletronicamente equipados  
246 (32,39,40). Aplicamos a contagem de pílulas e entrevista, e definimos má adesão  
247 terapêutica de acordo com a dose total de ferro considerada eficaz para o tratamento de  
248 anemia materna (32). Defendemos que esse embasamento farmacodinâmico seria mais  
249 apropriado devido à inter-relação entre os compartimentos corporais de ferro e sua  
250 absorção (41). No entanto, esse *rationale* não tem sido levado em consideração no  
251 desenho de ensaios clínicos com ferroterapia na gravidez, limitando a produção de  
252 evidências em favor de doses terapêuticas mais toleráveis.

253         Doses diárias de 120 mg de ferro elementar são recomendadas pela OMS (42)  
254 para tratamento da anemia materna, no entanto, metanálises têm apontado que doses de  
255 90 mg promovem resultados semelhantes no *status* de Hb materna (3,28,43) e nos  
256 desfechos perinatais (2,3), mas tem falhado em reunir evidências de sobre a tolerabilidade  
257 de diferentes doses e durações da ferroterapia oral na gestação. Por esse motivo, o  
258 protocolo deste ensaio clínico objetivou monitorar, analisar e relatar os achados sobre os  
259 efeitos adversos gastrointestinais e a adesão ao sulfato ferroso. Por fim, a despeito do alto  
260 percentual de queixas gastrointestinais, observamos baixo percentual de má adesão  
261 (16%), condizente com cenários controlados de pesquisa clínica (19,21,32,39). Podemos  
262 supor que em cenários reais da rotina de serviços de pré-natal, onde a adesão não é  
263 monitorada ou reforçada, a influência negativa dos sintomas gastrointestinais sobre o  
264 cumprimento da prescrição seria mais forte e significativa.

265

266

267 **Conclusão**

268 As gestantes anêmicas apresentaram alta incidência de sintomas gastrointestinais com  
269 baixas doses diárias de ferro oral, independentemente da quantidade de drágeas ingeridas;  
270 enquanto o percentual de má adesão foi baixo, mas o surgimento de sintomas  
271 gastrointestinais aumentou o risco de não seguir a prescrição. Esses resultados apontam  
272 o primeiro mês de ferroterapia como um momento oportuno para identificar gestantes  
273 com maior risco de menor adesão terapêutica.

274 Sugerimos que se estabeleçam critérios padronizados de aferição e definição dos  
275 efeitos adversos e da adesão aos sais de ferro oral e outros suplementos nutricionais em  
276 mulheres em idade fértil. Assim, estudos futuros podem gerar mais alto grau de evidência  
277 sobre a complexa relação entre sintomas gastrointestinais gravídicos, efeitos adversos da  
278 ferroterapia e dose de ferro ingerida.

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292 **Referências**

- 293 1. Rasmussen K. Is There a Causal Relationship between Iron Deficiency or Iron-  
294 Deficiency Anemia and Weight at Birth, Length of Gestation and Perinatal  
295 Mortality? J Nutr [Internet]. 2001 Feb [cited 2016 Aug 7];131(2S-2):590S –  
296 601S; discussion 601S – 603S. Available from:  
297 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160592>
- 298 2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F,  
299 et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and  
300 prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-  
301 pregnant women for 1995-2011: A systematic analysis of population-  
302 representative data. Lancet Glob Heal. 2013;1(1):16–25.
- 303 3. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia,  
304 prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and  
305 meta-analysis. BMJ [Internet]. 2013;346(June):f3443. Available from:  
306 [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3689887&tool=pmc  
307 ntrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3689887&tool=pmc<br/>307 ntrez&rendertype=abstract)
- 308 4. Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. Am J Clin  
309 Nutr [Internet]. 2000 Jul [cited 2016 Aug 7];72(1 Suppl):212S – 240S. Available  
310 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871588>
- 311 5. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related  
312 maternal mortality. J Nutr [Internet]. 2001 Feb [cited 2016 Aug 7];131(2S-  
313 2):604S – 614S; discussion 614S – 615S. Available from:  
314 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160593>
- 315 6. MP L, P B, P E, PJ S. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal  
316 mortality: a London-based cohort study. - PubMed - NCBI. Am J Obstet Gynecol  
317 [Internet]. 2005;193(1):220–6. Available from:  
318 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16021083>
- 319 7. WHO. Worldwide prevalence of anaemia. WHO Rep [Internet]. 2008;51.  
320 Available from:  
321 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf)
- 322 8. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. Nutr Rev

- 323 [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Aug 7];71(1):35–51. Available from:  
324 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282250>
- 325 9. World Health Organization, Williams a L, van Drongelen W, Lasky RE,  
326 Sanderson M, Lai D, et al. Guideline : Daily iron and folic acid supplementation  
327 in pregnant women. *World Heal Organ*. 2012;46:323–9.
- 328 10. WHO. Control of nutritional anaemia with special reference to iron deficiency.  
329 Rpeort of an IAEA/USAID/WHO Joint Meeting. World Health Organization -  
330 Technical Report Series. 1975. p. 5–71.
- 331 11. WHO, Lundström U. Iron deficiency anaemia. *Gut*. 2001;35(6):864–5.
- 332 12. World Health Organization. the Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO  
333 Rep [Internet]. 2011;48. Available from:  
334 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf?ua=1)
- 335 13. Ugwu EO, Olibe AO, Obi SN, Ugwu AO. Determinants of compliance to iron  
336 supplementation among pregnant women in Enugu , Southeastern Nigeria. *Niger*  
337 *J Clin Pract*. 2014;17(5):608–12.
- 338 14. Unicef WHOR. Prevention and Control of Iron Deficiency Anaemia in Women  
339 and Children Prevention and Control of Iron Deficiency Anaemia in Women and  
340 Children. 1999;(February).
- 341 15. Gebremedhin S, Samuel A, Mamo G, Moges T, Assefa T. Coverage , compliance  
342 and factors associated with utilization of iron supplementation during pregnancy  
343 in eight rural districts of Ethiopia : a cross-sectional study. *BMC Public Health*.  
344 2014;14(1):607.
- 345 16. Taye B, Abeje G, Mekonen A. Factors associated with compliance of prenatal  
346 iron folate supplementation among women in Mecha district, Western Amhara: a  
347 cross-sectional study. *PanAfrican Med J*. 2015;8688:1–7.
- 348 17. Rialine C, Dds T, Dibley MJ, Bs MB. Factors associated with not using antenatal  
349 iron / folic acid supplements in Indonesia : the 2002 / 2003 and 2007 Indonesia  
350 Demographic and Health Survey. *Asian pacific J Clin Nutr*. 2015;24(1):162–76.
- 351 18. Mithra P, Unnikrishnan B, Rekha T, Nithin K, Mohan K. Compliance with iron-  
352 folic acid ( IFA ) therapy among pregnant women in an urban area of south India.  
353 *Afr Health Sci*. 2014;14(1):255–60.

- 354 19. Seck BC, Jackson RT. Providing iron/folic acid tablets free of charge improves  
355 compliance in pregnant women in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*  
356 2009;103(5):485–92.
- 357 20. Mithra P, Unnikrishnan B, Rekha T, Nithin K, Mohan K, Kulkarni V, et al.  
358 Compliance with iron-folic acid ( IFA ) therapy among pregnant women in an  
359 urban area of south India. *African Heal Sci.* 2013;13(4):6–11.
- 360 21. Zhou SJ, Gibson R a, Crowther C a, Makrides M. Should we lower the dose of  
361 iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur*  
362 *J Clin Nutr.* 2009;63(2):183–90.
- 363 22. Zavaleta N, Caulfield LE, Figueroa A, Chen P. Patterns of compliance with  
364 prenatal iron supplementation among Peruvian women. *Matern Child Nutr*  
365 [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Aug 11];10(2):198–205. Available from:  
366 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22590991>
- 367 23. Lutsey PL, Dawe D, Villate E, Valencia S, Lopez O. Iron supplementation  
368 compliance among pregnant women in Bicol, Philippines. *Public Health Nutr.*  
369 2008;11(1):76–82.
- 370 24. Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JN. Adesão e  
371 efeitos colaterais em ensaio clínico comparando três esquemas de tratamento com  
372 sulfato ferroso em gestantes anêmicas. *Cad Saude Publica.* 2009;25(6):1225–33.
- 373 25. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and  
374 tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy : a randomized  
375 controlled trial 1 – 3. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(1):145–53.
- 376 26. REZENDE J. MACN. *Obstetrícia Fundamental - Rezende -12<sup>a</sup> Ed.pdf.* 2011.
- 377 27. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation:  
378 Supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med.* 1994;39(3):381–90.
- 379 28. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in  
380 pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):1–35.
- 381 29. Parker JA, Barroso F, Stanworth SJ, Spiby H, Hopewell S, Doree CJ, et al. Gaps  
382 in the evidence for prevention and treatment of maternal anaemia: a review of  
383 systematic reviews. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. *BMC Pregnancy and*  
384 *Childbirth;* 2012;12(1):56. Available from: *BMC Pregnancy and Childbirth*

- 385 30. Bresani CC, Braga MC, Felisberto DF, Tavares-de-Melo CEL, Salvi DB, Batista-  
386 Filho M. Accuracy of erythrogram and serum ferritin for the maternal anemia  
387 diagnosis (AMA): a phase 3 diagnostic study on prediction of the therapeutic  
388 responsiveness to oral iron in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet].  
389 2013;13:13. Available from:  
390 [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3599566&tool=pmce](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3599566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)  
391 [ntrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3599566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
- 392 31. Thorpe SJ, Walker D, Arosio P, Heath A, Cook JD, Worwood M. International  
393 collaborative study to evaluate a recombinant L ferritin preparation as an  
394 International Standard. *Clin Chem* [Internet]. 1997 Sep [cited 2016 Aug  
395 8];43(9):1582–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299937>
- 396 32. Ekström E-C, Hyder SMZ, Chowdhury AMR, Chowdhury SA, Lönnerdal B,  
397 Habicht J-P, et al. Efficacy and trial effectiveness of weekly and daily iron  
398 supplementation among pregnant women in rural Bangladesh: disentangling the  
399 issues. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Aug 8];76(6):1392–400.  
400 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450908>
- 401 33. Atalah Samur E, Castillo L. C, Castro Santoro R, Aldea P. A. Propuesta de un  
402 nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev méd Chile*.  
403 1997;125(12):1429–36.
- 404 34. Beaton GH, McCabe G. Efficacy of Intermittent Iron Supplementation in the  
405 Control of Iron Deficiency Anaemia in Developing Countries AN ANALYSIS  
406 OF EXPERIENCE : of Intermittent Iron Supplementation in the Control of Iron  
407 Deficiency Anaemia in Developing Countries. 1999.
- 408 35. Souza AI de, Batista Filho M, Ferreira LOC, Figueirôa JN. Efetividade de três  
409 esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev*  
410 *Panam Salud Pública* [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2004  
411 May [cited 2016 Aug 7];15(5):313–9. Available from:  
412 [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892004000500005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)  
413 [49892004000500005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892004000500005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
- 414 36. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA. Ferrous Sulfate Supplementation  
415 Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults : A Systematic Review  
416 and Meta- Analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):1–20.



- 417 37. Idoate Gastearena MA, Gil AG, Azqueta A, Coronel MP, Gimeno M. A  
418 comparative study on the gastroduodenal tolerance of different antianaemic  
419 preparations. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2016 Aug  
420 8];22(3):137–41. Available from:  
421 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723894>
- 422 38. Kehoe SH, Chheda PS, Sahariah SA, Baird J, Fall CHD. Reporting of participant  
423 compliance in randomized controlled trials of nutrition supplements during  
424 pregnancy. *Matern Child Nutr* [Internet]. 2009 Apr [cited 2016 Aug 9];5(2):97–  
425 103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292744>
- 426 39. Ekström EC, Kavishe FP, Habicht JP, Frongillo EA, Rasmussen KM, Hemed L.  
427 Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants  
428 and hematologic consequences. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996 Sep [cited 2016  
429 Aug 7];64(3):368–74. Available from:  
430 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780347>
- 431 40. Jasti S, Siega-Riz AM, Cogswell ME, Hartzema AG, Bentley ME. Pill count  
432 adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income  
433 women. *J Nutr* [Internet]. 2005 May [cited 2016 Aug 8];135(5):1093–101.  
434 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867287>
- 435 41. Guyton A. *Tratado De Fisiologia Médica*. Vol. 53, *Journal of Chemical*  
436 *Information and Modeling*. 2011. 1092 p.
- 437 42. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK  
438 guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*.  
439 2012;156(5):588–600.
- 440 43. Sloan NL, Jordan E, Winikoff B. Effects of iron supplementation on maternal  
441 hematologic status in pregnancy. *Am J Public Health* [Internet]. 2002 Feb [cited  
442 2016 Aug 19];92(2):288–93. Available from:  
443 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818308>
- 444  
445  
446

447 **Tabelas 1.** Características sócio demográficas e clínico-laboratoriais entre 155 gestantes  
 448 de baixo risco obstétrico, que apresentaram ou não efeitos adversos gastrointestinais com  
 449 sulfato ferroso diário (Recife, Brasil; 2011-2012).

	Classificação		<i>p</i>
	Sem sintomas gastrointestinais (n 77)	Com sintomas gastrointestinais (n 78)	
<b>Características sócio demográfica, clínico-obstétricas</b>			
Idade: Mean (95% IC)	25.7 (24.6;26.8)	25.8 (24.7;26.8)	0.941
Classificação antropométrica: n (%)			0.908
Baixo peso	16 (20,8)	15 (19.5)	
Eutrófico	43 (55.8)	40 (51.9)	
Sobrepeso	12 (15.6)	15 (19.4)	
Obesidade	6 (7.8)	7 (9.1)	
Nível educacional: n (%)			0.967
Primeiro grau incompleto	8 (10.3)	10 (13.0)	
Primeiro grau completo/Segundo grau incompleto	19 (24.7)	18 (23.4)	
Segundo grau completo/Superior incompleto	47 (61.0)	46 (59.7)	
Superior completo	3 (3.9)	3 (3.9)	
Renda <i>per capita</i> (R\$): Mean (95% IC)	411.93 (353.71;470.16)	411.33 (335.88;486.79)	0.941
Meses desde o último parto: Mean (95% IC)	30.7 (20.9;40.4)	29.4 (19.9;38.8)	0.851
Número de partos anteriores: Mean (95% IC)	0.60 (0.41;0.78)	0.65 (0.46;0.84)	0.670
<b>Características da linha de base:</b>			
*Ferritina sérica (ng/mL): Mean (95% IC)	37.5 (26.9;48.2)	39.7 (27.5;51.9)	0.788
Uso prévio de suplementação de ferro: n (%)	28 (36.4)	30 (38.5)	0.787
Escore-Z de Hb: Mean (95% IC)	-1.57 (-1.75;-1.39)	-1.48 (-1.63;-1.33)	0.437
Idade gestacional: Mean (95% IC)	22.6 (21.5;23.7)	23.7 (22.6;24.8)	0.148
*Leucometria ( $\cdot 10^3$ ): Mean (95% IC)	9.5 (9.1;10)	9.1 (8.6;9.7)	0.247
Número de drágeas ingeridas no 1º mês de tratamento: Mean (95% IC)	50.5 (48.3;52.8)	48 (45.0;51.1)	0.191
Duração da ferroterapia (dias): Mean (95% IC)	28.0 (27.4;28.7)	28,8 (28.2;29.3)	0.091
Adesão: Mean (95% IC)	90% (0.87;0.93)	83% (0.78;0.88)	0.029

450 \*Mulheres que não têm dados sobre nível educacional (1), leucometria (1) e ferritina sérica (8)/ 95% IC: Intervalo de  
 451 Confiança de 95%

452 **Tabela 2. Modelo de Regressão 1-** Fatores de risco para o surgimento de sintomas  
 453 gastrointestinais em um tratamento com sulfato ferroso diário em 145 gestantes de baixo  
 454 risco obstétrico (Recife, Brasil; 2011-2012).

Variáveis	Coef.	95% IC	<i>P</i>	Coef.	95% IC	<i>P</i>
<b>Capsulas tomadas no 1º mês de tratamento</b>	-0.009	-0.020;0.002	0.11	-0.003	-0.015;0.009	0.63
Idade				-0.005	-0.038;0.027	0.75
Nível educacional				-0.049	-0.257;0.158	0.63
Meses desde o último parto				-0.016	-0.184;0.152	0.85
Classificação antropométrica				-0.005	-0.185;0.174	0.95
Uso prévio de suplementação de ferro				0.006	-0.291;0.304	0.96
Idade gestacional				0.032	-0.000;0.064	0.05
<b>Dados laboratoriais na linha de base:</b>						
Escore-Z de Hb				0.175	-0.026;0.376	0.08
Leucometria				-0.000	-0.000;-5.000	0.03
Ferritina sérica				0.000	-0.454;3.262	0.94

455 95% IC: Intervalo de Confiança de 95%

456  
 457  
 458  
 459  
 460  
 461  
 462  
 463  
 464  
 465  
 466  
 467  
 468  
 469  
 470  
 471  
 472  
 473  
 474

475 **Tabela 3. Modelo de Regressão 2** – Fatores de risco para a incidência de baixa adesão  
 476 ao uso de sulfato ferroso diário em 153 gestantes de baixo risco obstétrico (Recife, Brasil;  
 477 2011-2012).

Variáveis	Coef.	95% IC	<i>p</i>	Coef.	95% IC	<i>P</i>
<b>Sintomas gastrointestinais durante o tratamento</b>	-0.040	-0.075;-0.005	0.02	-0.065	-0.123;-0.006	0.03
<b>Características na linha de base:</b>						
Idade				0.004	-0.003;0.012	0.23
Nível educacional				-0.022	-0.067;0.023	0.33
Renda <i>per capita</i> (R\$)				0.000	-0.000;0.000	0.48
Número de partos anteriores				-0.063	-0.123;-0.001	0.04
Meses desde o último parto				0.023	-0.048;0.149	0.33
Uso prévio de suplementação de ferro				0.026	-0.035;0.087	0.40
Classificação antropométrica				-0.025	-0.063;0.013	0.19
Idade gestacional				0.000	-0.006;0.007	0.82
Hb Z-scores				0.047	0.006;0.090	0.02
Leucometria				-6.70	-0.000;7.59	0.35

478 95% IC: Intervalo de Confiança de 95%

479