

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

Cristiane Campello Bresani-Salvi (orientadora) - *Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira (IMIP)*, Rua dos Coelhos n 900, Diretoria de Pesquisa, Boa Vista, Pernambuco, Brazil, 50.070-550. (cristiane.bresani@inss.gov.br)

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

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

Os autores receberam apoio parcial do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq do Governo Brasileiro (projeto " O estado nutricional das gestantes no estado de Pernambuco: aspectos epidemiológicos , metodológicos e implicações no cuidado pré -natal " , grande número 475968/2008 -5 a MB- F; e bolsa de estudos para IRD , conceda número 120420 / 2015-5)

Resumo

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

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

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

Introdução

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

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

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

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

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

Métodos

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

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

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

As gestantes foram convidadas a participar do estudo no momento da consulta pré-natal para, em seguida, esclarecer sobre o assunto. Depois de ler e assinar o formulário de consentimento informado, uma consulta inicial foi realizada (C₀) com um questionário estruturado e realizado a mensuração de variáveis antropométricas (peso e altura). Neste momento o tratamento com sulfato ferroso foi prescrito e a gestante foi conduzida a realizar testes laboratoriais iniciais (hemograma completo e ferritina sérica).

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

O tratamento consistiu em duas doses diárias de 109 mg de sulfato ferroso na forma de drágeas com 40 mg de ferro (Hematofer[®], PratiDonaduzzi&Cia LTDA). Três recipientes com 20 drágeas foram entregues no arrolamento (C₀). A gestante foi orientada a ingerir a medicação com um copo de água, 30 minutos antes da refeição, e para guardar no recipiente todas as drágeas não consumidas. A dose de 80 mg/dia de ferro elementar foi adotado devido ao conjunto de evidências que não encontraram qualquer efeito adicional com doses diárias mais elevadas.(28,32)

O tratamento prescrito proveu um período de seguimento de 30 dias. O seguimento foi interrompido antes deste período em caso de evolução para alto risco gestacional, sangramento genial, parto, abandono do tratamento, uso de outro tipo de ferroterapia e intolerância a droga. Os participantes foram avaliados após um mês (C₁), e informações sobre sintomas gastrointestinais e adesão terapêutica foram coletados através de formulário padronizado, e uma amostra de sangue venoso para obter Hb foi solicitado. Gestantes que apresentaram intolerância a droga, anemia grave (Hb < 7.0 g/dL) ou valores de Hb caindo mais de 1.0 g/dL durante o acompanhamento foram referenciadas para uma conduta individualizada.

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

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

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

As seguintes co-variáveis foram coletadas na linha de base (C0): anos de idade, nível educacional, renda *per capita*, classificação antropométrica por Atalah et al (33), número de partos anteriores e intervalo inter-gestacional (meses desde o último parto), idade gestacional (semanas); uso prévio de suplementação de ferro, concentração de hemoglobina – Hb (g/dL), leucometria (células/mm³) e ferritina sérica (ng/mL). Para levar em conta a variabilidade fisiológica de Hb durante toda a gravidez, transformamos os valores de hemoglobina em escores-Z (desvio padrão – DP)(34).

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

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

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

Discussão

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

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

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

Referências

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

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

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

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

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

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

	Classificação		<i>p</i>
	Sem sintomas gastrointestinais (n 77)	Com sintomas gastrointestinais (n 78)	
Características sócio demográfica, clínico-obstétricas			
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
Características da linha de base:			
*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

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

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

Variáveis	Coef.	95% IC	<i>P</i>	Coef.	95% IC	<i>P</i>
Capsulas tomadas no 1º mês de tratamento	-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
Dados laboratoriais na linha de base:						
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

95% IC: Intervalo de Confiança de 95%

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

Variáveis	Coef.	95% IC	<i>p</i>	Coef.	95% IC	<i>P</i>
Sintomas gastrointestinais durante o tratamento	-0.040	-0.075;-0.005	0.02	-0.065	-0.123;-0.006	0.03
Características na linha de base:						
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

95% IC: Intervalo de Confiança de 95%